

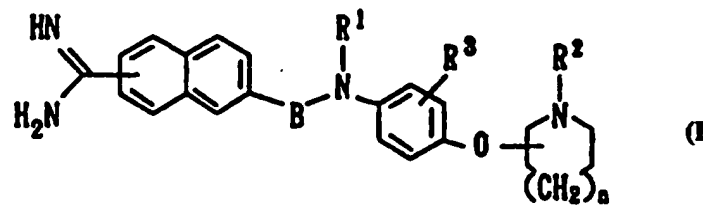
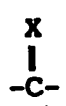
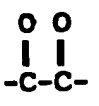
PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

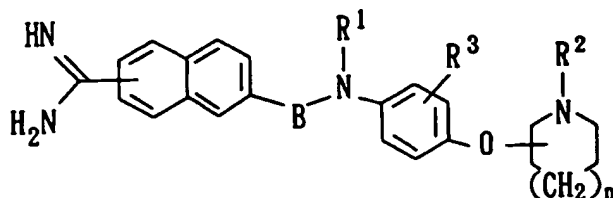
Ref 10006606  
178

<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>C07D 211/44, 401/12, 409/12, A61K 31/445</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> WO96/16940 <b>(43) 国際公開日</b> 1996年6月6日 (06.06.96)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP95/02458 <b>(22) 国際出願日</b> 1995年12月1日 (01.12.95) <b>(30) 優先権データ</b> 特願平6/299963 1994年12月2日 (02.12.94) JP 特願平7/105205 1995年4月28日 (28.04.95) JP 特願平7/198816 1995年8月3日 (03.08.95) JP <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者: および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 平山復志 (HIRAYAMA, Fukuishi) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日二丁目37番3-302 Ibaraki, (JP) 古塩裕之 (KOSHIO, Hiroyuki) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目17番5-201 Ibaraki, (JP) 松本祐三 (MATSUMOTO, Yuzo) [JP/JP] 〒302 茨城県取手市大字桑原9-6 Ibaraki, (JP) 川崎富久 (KAWASAKI, Tomihisa) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市千現一丁目18番5-203 Ibaraki, (JP)	<b>加来聖司 (KAKU, Seiji) [JP/JP]</b> 〒433 静岡県浜松市高丘町378-1 スカイヒルズ開成式番館401 Shizuoka, (JP) <b>柳沢 勲 (YANAGISAWA, Issa) [JP/JP]</b> 〒177 東京都練馬区石神井台二丁目22番8号 Tokyo, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) <b>(81) 指定国</b> AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG). <b>添付公開書類</b> <b>国際調査報告書</b>	
<b>(54) Title : NOVEL AMIDINONAPHTHYL DERIVATIVE OR SALT THEREOF</b> <b>(54) 発明の名称</b> 新規なアミジノナフチル誘導体又はその塩 <div style="text-align: center;"> (I)</div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"><div style="text-align: center;"> (a)</div><div style="text-align: center;"> (b)</div></div> <b>(57) Abstract</b> An amidinonaphthyl derivative having an antiplatelet aggregation effect on the basis of the effect of inhibiting activated blood coagulation factor X, being useful as an antithrombotic agent, etc., and represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, an intermediate thereof, and a medicinal composition comprising the amidinonaphthyl derivative. In said formula (I), R <sup>1</sup> represents hydrogen or -A-W-R <sup>4</sup> ; A represents (a), (b) or -SO <sub>2</sub> ; X represents oxygen or sulfur; W represents a single bond or -NR <sup>5</sup> ; R <sup>4</sup> represents hydroxy, lower alkoxy, etc.; R <sup>5</sup> represents hydrogen, carbamoyl, lower alkoxycarbamoyl, etc.; R <sup>2</sup> represents lower alkyl; R <sup>3</sup> represents hydrogen, halogeno, carboxy, etc.; B represents lower alkylene or carbonyl; and n is 0 or 1.		

(57) 要約

活性化血液凝固因子第X因子阻害作用に基く血小板凝集阻害作用を有し、抗血栓剤等として有用な下記一般式(1)で示されるアミノナフチル誘導体又はその塩、その中間体並びにアミノナフチル誘導体をからなる医薬組成物。

下記一般式(1)で示されるアミノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。

$R^1$  : 水素原子、又は式  $-A-W-R^4$  で示される基

$A$  : 式  $-\overset{\overset{X}{\parallel}}{C}-$  で示される基、式  $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$  で示される基又は式  $-\text{SO}_2-$  で示される基

$X$  : 酸素原子又は硫黄原子、 $W$  : 単結合又は式  $-\text{NR}^5-$  で示される基、 $R^4$  : 水酸基、低級アルコキシ基等、水酸基若しくは低級アルコキシ基であることはない。 $R^5$  : 水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基等、 $R^2$  : 低級アルキル基、 $R^3$  : 水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基等、 $B$  : 低級アルキレン基又はカルボニル基、 $n$  : 0 又は 1)

情報としての用途のみ

P.C.Tに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にP.C.T加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ME	マケドニア共和国	SZ	スワジランド
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MK	スラヴィア共和国	TD	チャード
CC	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	JP	日本	MW	モザンビーク	TR	トルコ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
		LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		

## 明 細 書

## 新規なアミノナフチル誘導体又はその塩

## 技術分野

本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用なアミノナフチル誘導体又はその塩に関する。

## 背景技術

近年、生活習慣の欧米化、人口の高齢化などに伴い、心筋梗塞、脳血栓症、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性はますます高まっている。抗凝固療法は、線溶療法および抗血小板療法とともに血栓症の治療および予防における内科的治療法的一端を担っている（総合臨床41:2141-2145, 1989）。特に、血栓症の予防においては長期投与に耐えうる安全性と確実かつ適切な抗凝固活性の発現が必須となる。

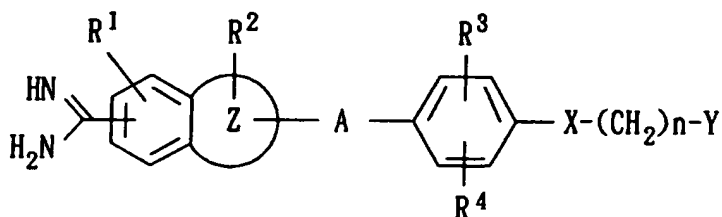
ワルファリンカリウムは、唯一の経口抗凝固剤として世界中に繁用されているが、その作用機序に基づく特性から抗凝固能のコントロールが難しく、(J. Clinical Pharmacology 32, 196- 209, 1992 及び N. Eng. J. Med. 324(26)1865-1875, 1991)、臨床的には非常に使用しづらい薬剤であり、より有用で使いやすい抗凝固剤の登場が望まれていた。

トロンビンは、凝固の最終段階であるフィブリンノーゲンのフィブリンへの転化を司るばかりか血小板の活性化および凝集にも深く関与し（松尾 理編, T-P AとPro-UK, 学際企画, pp 5-40 血液凝固, 1986）、その阻害剤は創薬のターゲットとして長い間抗凝固剤研究の中心にあった。しかしながら、経口投与でのbioavailabilityが低く、安全性面でも問題があり(Biomed. Biochim. Acta 44, 1201-1210, 1985)、現在のところ経口可能なトロンビン阻害剤は報告されていない。

活性化血液凝固第X因子は外因系および内因系凝固カスケード反応の合流点に位置するKey Enzymeであり、トロンビンよりも上流に位置するため本

因子の阻害はトロンビン阻害よりも効率的でかつ、特異的に凝固系を阻害できる可能性がある(THROMBOSIS RESEARCH(19), 339-349, 1980)。

活性化血液凝固第X因子阻害作用を示す化合物を開示している特許として特開平5-208946号公報には、下記一般式で示されるアミノナフチルベンゼン誘導体又はその塩が開示されている。



(式中、中略、A：1～2個のヒドロキシアルキル、カルボキシル、アルコシカルボニル、カルボキシルアルキルもしくはアルコシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数1～4のアルキレン基を示し、Yは置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員複素環式基もしくは環状炭化水素基等、以下略]

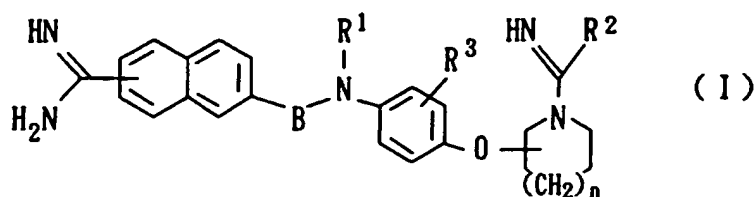
しかしながら、本発明化合物は、上記化合物と比較して、アミノナフチルアルキル基若しくはアミノナフチルカルボニル基と置換フェニル基が窒素原子を介して結合している点で、構造上明瞭に異なる新規な化合物である。しかも本発明化合物は、上記化合物に比較して、後記で詳述される通り極めて優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する化合物である。

#### 発明の開示

即ち、本発明者等は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する化合物の提供を目的として鋭意研究した結果、意外にも、アミノナフチルアルキル基若しくは、アミノナフチルカルボニル基と置換フェニル基が窒素原子を介して結合した化合物が、特に、この窒素原子に式 $-A-W-R^4$ で示される基が置換した化合物が極めて優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は下記一般式(I)で示されるアミノナフチル誘導体又はその

製薬学的に許容される塩に関する。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

$R^1$ : 水素原子、又は式  $-A-W-R^4$  で示される基

A: 式  $\begin{array}{c} X \\ || \\ -C- \end{array}$  で示される基、式  $\begin{array}{cc} O & O \\ || & || \\ -C & -C- \end{array}$  で示される基又は式  $-SO_2-$  で示される基

X: 酸素原子又は硫黄原子

W: 単結合又は式  $-NR^5-$  で示される基

$R^4$ : 水酸基、低級アルコキシ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいヘテロアリール基、

但し、Wが式  $-NR^5-$  で示される基のとき、 $R^4$  は更に水素原子であってもよいが、水酸基若しくは低級アルコキシであることはない。

$R^5$ : 水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルカノイル基

$R^2$ : 低級アルキル基

$R^3$ : 水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基

B: 低級アルキレン基又はカルボニル基

n : 0 又は 1。以下同様)

本発明化合物 (I) のうち、好ましくは、 $R^4$  若しくは  $R^5$  における置換されていてもよい低級アルキル基、 $R^4$  における置換されていてもよいシクロアルキル基、又は  $R^5$  における置換されていてもよい低級アルカノイル基が下記 C 群で示される基で置換されていてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基又は低級アルカノイル基であり、 $R^4$  における置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基が下記 D 群で示される基で置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基であるアミジノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩であり、

(C 群 : ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、アリール基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、水酸基、又はモノー若しくはジー低級アルキルアミノカルボニル基

D 群 : ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、又は C 群の基で置換されていてもよい低級アルキル基)、

さらに好ましくは  $R^4$  が水酸基 ; 低級アルコキシ基 ; ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基若しくはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基 ; ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基又はフェニル基で置換されていてもよいシクロアルキル基 ; ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくは低級アルコキシ基で置換されてもよいアリール基 ; 又は、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニ

ル基若しくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいヘテロアリアル基であり（但し、wが式-NR<sup>5</sup>-で示される基のとき、R<sup>4</sup>は更に水素原子であってもよいが、水酸基若しくは低級アルコキシ基であることはない。）、

R<sup>5</sup>が水素原子；カルバモイル基；カルボキシル基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルカノイル基；モノー若しくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基；又は、ハロゲン原子、カルバモイル基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基若しくはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基であり、かつ、

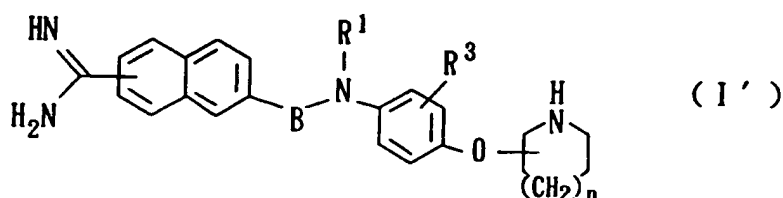
R<sup>3</sup>が水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基であるアミジノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

特に好ましくは式-A-W-R<sup>4</sup>で示される基が、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくはモノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基；ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基若しくはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキルスルホニル基；カルボキシル基若しくは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいモノー若しくはジー低級アルキルアミノカルボニル基；低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基；カルバモイル基、カルボキシル基若しくは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいモノー若しくはジー低級アルキルアミノスルホニル基；カルボキシル基若しくは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいN-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノスルホニル基；カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子若しくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンゾイル基；アミノ基、ニトロ基、カルボキシル基若しくは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいベンゼンスルホニル基；ナフトイル基；モノ低級アルキルアミノチオカルボニル基；ピリジルカルボニル基；チエニルカルボニル基；アミノオキサリル基；又はシクロアルキルカルボニル基の群から選ばれた基であり、かつR<sup>3</sup>が水素原子又は低級アルコキシカルボニル基であるアミジノナフチル誘導体

又はその製薬学的に許容される塩である。

又、Aが式 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—}$ で示される基若しくは式 $\text{—SO}_2\text{—}$ で示される基であるアミノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩も好適である。

また、本発明の他の目的は、本発明の目的化合物(I)の中間体として有用な下記一般式(I')で示される化合物又はその塩を提供することである。



更に本発明の他の目的は、一般式(I)で示されるアミノナフチルベンゼン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬、殊に、活性化血液凝固第X因子阻害剤を提供することにある。

以下、本発明について更に詳細に説明する。

本明細書の一般式の基の定義において「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1乃至6個を有する直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」としては例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基が挙げられ、中でも炭素数1乃至3個のものが好ましく、メチル基、エチル基が特に好ましい。



「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でも炭素数1乃至3のものが好ましく、メトキシ基、エトキシ基が特に好ましい。

「シクロアルキル基」としては、炭素数3乃至8個を有するシクロアルキル基が好適であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等であり、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。

「アリール基」としては、具体的にはフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等の炭素数6～14の炭化水素環アリール基であり、好ましくはフェニル基、メチル基である。

「ヘテロアリール基」としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等の酸素原子、硫黄原子若しくは窒素原子からなるヘテロ原子等を1乃至3個有する単環又は縮合環のヘテロアリール基が挙げられ、好ましくは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジル基等のヘテロアリール基である。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、

tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルコールと、カルボキシ基とでエステル形成された基が挙げられ、中でも炭素数1乃至3のものが好ましく、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基が特に好ましい。

「モノー若しくはジー低級アルキルアミノカルボニル基」としては、アミノ基の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換された基を意味する。具体的には、モノー低級アルキルアミノカルボニル基として、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、イソヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノカルボニル基として、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジペンチルアミノカルボニル基等、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基でジ置換された対称型のジアルキルアミノカルボニル基、並びに、エチルメチルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基、エチルプロピルアミノカルボニル基、ブチルメチルアミノカルボニル基、ブチルエチルアミノカルボニル基、ブチルプロピルアミノカルボニル基等炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基のうち相異なるアルキル基でジ置換された非対称型のジアルキルアミノカルボニル基が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ヘキシルプロピル基、イソヘキシルプロピル基等が挙げられる。

「モノー若しくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基」としては、アミ

ノ基の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換された基を意味する。具体的には、モノー低級アルキルアミノチオカルボニル基として、メチルアミノチオカルボニル基、エチルアミノチオカルボニル基、プロピルアミノチオカルボニル基、イソプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルアミノチオカルボニル基、イソブチルアミノチオカルボニル基、ペンチルアミノチオカルボニル基、イソペンチルアミノチオカルボニル基、ヘキシルアミノチオカルボニル基、イソヘキシルアミノチオカルボニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノチオカルボニル基として、ジメチルアミノチオカルボニル基、ジエチルアミノチオカルボニル基、ジプロピルアミノチオカルボニル基、ジイソプロピルアミノチオカルボニル基、ジブチルアミノチオカルボニル基、ジペンチルアミノチオカルボニル基等、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基で置換された対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基、並びに、エチルメチルアミノチオカルボニル基、メチルプロピルアミノチオカルボニル基、エチルプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルメチルアミノチオカルボニル基、ブチルエチルアミノチオカルボニル基、ブチルプロピルアミノチオカルボニル基等炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基のうち相異なるアルキル基で置換された非対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基が挙げられる。

「低級アルカノイル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられ、好ましくは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基であり、更に好ましくはアセチル基、プロピオニル基である。

また、「低級アルキレン基」としては、炭素数が1乃至6個のアルキレン基が挙げられ、具体的には、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、メチルトリメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、エチルメチルメチレン基、ペンタメチレン基、メチルテトラメチレン基、ジメチルトリメチレン基、トリメチルエチレン基、ジエチルメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルペンタメチレン基、ジメチルテトラメチレン基等が挙げられる。これらの基のうち、メチレン基、エチレン基

、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基の炭素数が1乃至3のアルキレン基が好ましく、メチレン基及びエチレン基がより好ましく、メチレン基が更に好ましい。

また「置換されていてもよい低級アルキル基」、「置換されていてもよいシクロアルキル基」又は「置換されていてもよい低級アルカノイル基」の置換基としては、これら低級アルキル基、シクロアルキル基又は低級アルカノイル基に置換可能な基ならいつでもよいが、好ましくは、下記C群で示される基が挙げられる。更に「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいヘテロアリール基」の置換基としては、「アリール基」又は「ヘテロアリール基」に置換可能な基ならいつでもよいが、好ましくは下記D群で示される基が挙げられる。これら「低級アルキル基」、「シクロアルキル基」、「低級アルカノイル基」、「アリール基」、又は「ヘテロアリール基」は、1乃至複数個、特に1乃至3個の置換基で置換されていてもよい。

C群：ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、アリール基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、又はモノー若しくはジー低級アルキルアミノカルボニル基

D群：ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、又はC群の基で置換されていてもよい低級アルキル基

ここで「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子等が「モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基」としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基等のモノー低級アルキルアミノ基、または、ジ

メチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基等の炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐状の対称又は非対称、ジ低級アルキルアミノ基が挙げられる。「アラルキルオキシ基」としては「低級アルコキシ基」の任意の水素原子が前記「アリール基」で置換された基を意味し、例えば、ベンジルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基等が挙げられ、また「アリールオキシ基」としては、水酸基の水素原子が前記「アリール基」で置換された基が挙げられ、具体的にはフェニルオキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルキルチオ基」としては、メルカプト基の水素原子が前記「低級アルキル基」で置換された基が挙げられ、具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられ、また、「低級アルキルチオカルボニル基」前記の低級アルカノイル基のカルボニル基がチオカルボニル基に置換された基であり、具体的には、メチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、プロピルチオカルボニル基、イソプロピルチオカルボニル基、ブチルチオカルボニル基、ペンチルチオカルボニル基、ヘキシルチオカルボニル基等が挙げられる。

「モノー若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基」としては、アミノスルホニル基の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換された基を意味する。具体的には、モノー低級アルキルアミノスルホニル基として、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、ブチルアミノスルホニル基、イソブチルアミノスルホニル基、ペンチルアミノスルホニル基、イソペンチルアミノスルホニル基、ヘキシルアミノスルホニル基、イソヘキシルアミノスルホニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノスルホニル基として、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、ジプロピルアミノスルホニル基、ジイソプロピルアミノスルホニル基、ジブチルアミノスルホニル基、ジペンチルアミノ

スルホニル基等、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基で置換された対称型のジアルキルアミノスルホニル基、並びに、エチルメチルアミノスルホニル基、メチルプロピルアミノスルホニル基、エチルプロピルアミノスルホニル基、ブチルメチルアミノスルホニル基、ブチルエチルアミノスルホニル基、ブチルプロピルアミノスルホニル基等炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基のうち相異なるアルキル基で置換された非対称型のジアルキルアミノスルホニル基が挙げられる。「N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノスルホニル基」としては、アミノスルホニル基の水素原子が前記「低級アルキル基」及び「低級アルコキシカルボニル基」で置換された基を意味する。

具体的には、N-メチル-N-メトキシカルボニルアミノスルホニル基、N-メチル-N-エトキシカルボニルアミノスルホニル基、N-エチル-N-メトキシカルボニルアミノスルホニル基、N-エチル-N-エトキシカルボニルアミノスルホニル基、N-メチル-N-プロポキシカルボニルアミノスルホニル基、N-エチル-N-プロポキシカルボニルアミノスルホニル基、N-プロピル-N-プロポキシカルボニルアミノスルホニル基、N-ブチル-N-メトキシカルボニルアミノスルホニル基、N-ブチル-N-エトキシカルボニルアミノスルホニル基等が挙げられ、好ましくは、炭素数1～3個のアルキル基及び炭素数1～3個のアルコキシカルボニル基で置換された基が好ましい。

本発明に含まれる目的化合物において特に好ましい化合物は、具体的にはN-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N'-メチルスルファミド、エチル N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]カルバメート、4-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]ベンゾイックアシッド、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイルアセティックアシッド、エチル N-[N-[4-[(1-アセトイ

ミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシネート、N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N-エトキシカルボニルグリシン及びN-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシンの群から選ばれたアミノナフチル誘導体の又はその製薬学的に許容される塩である。

また、本発明化合物は不斉炭素を有する場合があります、本発明化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

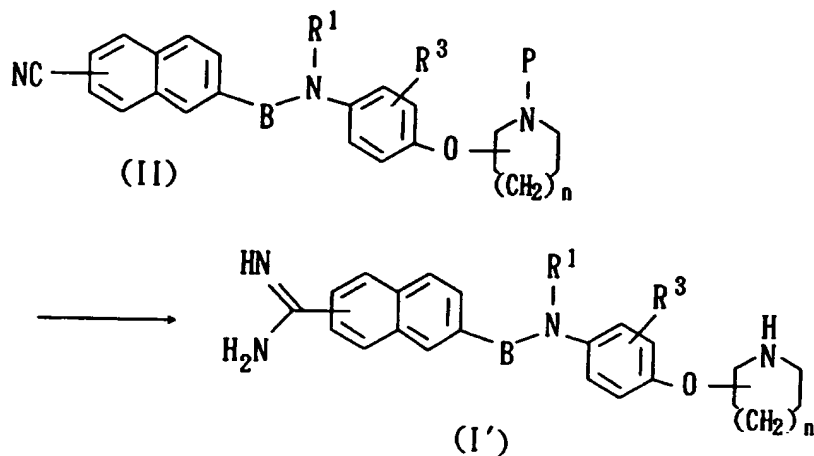
本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する場合があります。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

更に本発明は、化合物(I)の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。なお、当然のことながら、本発明は後記実施例に記載された化合物に限定されるものでなく、一般式(I)で示されるアミノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

#### (製造法)

以下に本発明化合物(I)の代表的な製造法を説明する。また、本発明の他の目的化合物である一般式(I')で示される中間体化合物を新規化合物であるため、第1工程でその製造法を説明する。

## 第1工程



(式中、Pはアミノ基の保護基を意味する。)

アミノ基の保護基Pとしては、通常、アミノ基の保護に用いられる基であれば特に制限はなく、例えば、低級アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、低級アルキル基、アラルキル基、スルホニル基等が挙げられる。

本発明化合物 (I') は以下 (i), (ii), (iii) の方法で合成できる。

(i) ニトリルをイミデートにさせた後、アミンと縮合させる方法：

ニトリル体 (II) に塩酸ガス存在下、メタノールやエタノール等のアルコールを $-40^{\circ}\text{C}$ 乃至 $0^{\circ}\text{C}$ で作用させ、イミデートにした後、アンモニア、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアミン又はアミン塩を反応させる。溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン等が用いられる。

(ii) ニトリルをチオアミドとさせた後、チオイミデートとし、アミンと縮合させる方法：

ニトリル体 (II) にメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン等の有機塩基存在下に硫化水素を作用させ、チオアミド体を得る。このチオアミド体は塩化水素存在下、ニトリル体 (II) にジチオリン酸 $\text{o}$ 、 $\text{o}$ -ジエチルを作用させても得ることができる。



上記チオアミド体にヨウ化メチル、ヨウ化エチル等の低級アルキルハロゲン化物を反応させ、チオイミデート体とした後、アンモニア、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアミン又はアミン塩を反応させる。溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等が用いられる。

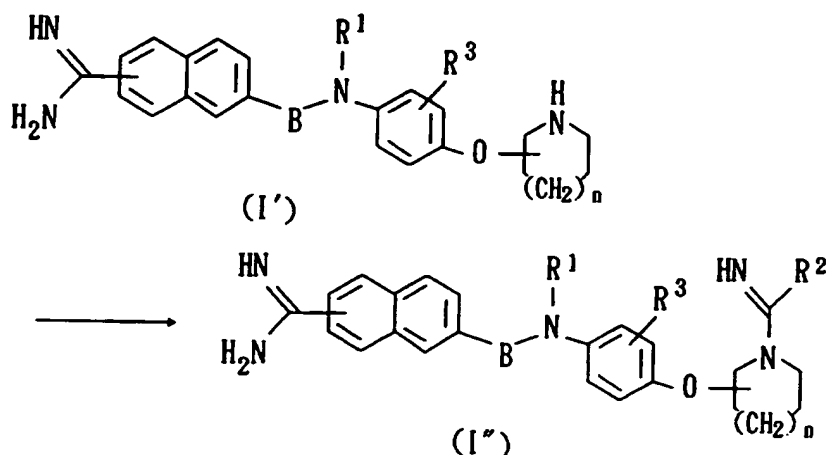
(iii) ニトリルに直接アミン、アミン塩、金属アミド、グルニャール試薬を付加させる方法：

ニトリル体(II)に適当な溶媒中又は無溶媒で、アンモニア、塩化アンモニウムとアンモニア、チオシアン酸アンモニウム、チオシアン酸アルキルアンモニウム、 $\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NH}_2$ 、 $\text{NaNH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NMgBr}$ 等の試薬を付加させることにより合成できる。溶媒としては、クロロホルム、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等が用いられる。また、触媒として水素化ナトリウム等の塩基又は塩化アルミニウム、 $p$ -トルエンスルホン酸等の酸が反応を著しく加速させる場合がある。反応は冷却乃至室温乃至加温下で行うことができる。

ニトリルをアミジノ基に変化させる反応中、ニトリル体(II)の保護基Pは切断されてもされなくてもよい。保護基Pが切断されない場合はさらにその保護基Pを切断するのに適した方法で例えば塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸性条件下切断することにより本発明化合物(I')を得ることができる。

又、化合物(II)にアルコキシカルボニル基が結合している場合には、このアミジノ化反応と同時にアルコキシカルボニル基をカルバモイル基に変換することも可能である。

## 第2工程



本発明化合物(I'')は、前記第1工程で製造される、2級アミノ基を有する化合物(I')にイミデート化合物を適当な溶媒中、塩基存在下に冷却下乃至加熱下で反応させ、得ることができる。

用いられる溶媒は水、エタノール、プロパノール等の炭素数1~4のアルコール類、あるいはジエチルエーテル等の脂肪族エーテル類、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中はこれらの混合溶媒などが挙げられる。

塩基としてはN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。

また、化合物(I')にアルコキシカルボニル基が結合している場合には必要に応じ通常の加水分解を、塩基性条件下、酸性条件下あるいは中性条件下に行なうことができる。

塩基性条件下では、用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が挙げられ、酸性条件下では、用いる酸としては塩酸、硫酸、三塩化ホウ素などのルイス酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられ、中性条件下ではヨウ化リチウム、臭化リチウムなどのハロゲンイオン、チオールおよびセノレールのアルカリ金属塩、ヨードトリメチルシラン、およびエステラーゼのような酵素が挙げられる。反応に用いる溶媒

としては、水、アルコール（例えばメタノール、エタノール）、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ギ酸、酢酸ピリジン、ルチジン、コリジン等が用いられる。上記の常用の溶媒は水との混合物としてもよい。

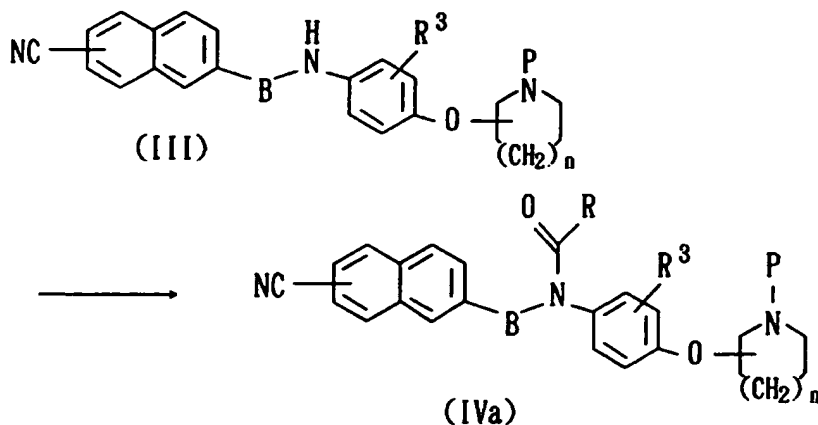
反応は通常室温にて進行するが、氷冷下にて行う必要があるもの、あるいは加熱を要するものもあり、常法により適宜選択して行う。

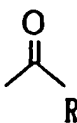
また、一般式（I）で示される化合物は、その他公知のアルキル化、アシル化、酸化、還元、加水分解等当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせることにより製造することができる。

#### （原料化合物の製造法）

本発明化合物（I）中、 $R^1$  が式  $-A-W-R^4$  で示される基である化合物の原料化合物（後記（IVa）、（IVb）、（IVc）、（IVd）、（IVe）及び（VII））は、以下（a）～（f）で示される方法により製造することができる。

#### （a）アミド化合物（IVa）の製造法



〔式中、 $R^*$  は、 $R^{\cdot 1}$  又は式  で示される基（ $R^{\cdot 1}$  は置換基を有し

てもよい、低級アルキル基、アリール基、若しくはシクロアルキル基又は低級ア

ルコキシ基)を意味する。] アミドである化合物(IVa)は、アミン(III)とカルボン酸の活性誘導体を適当な溶媒中アシル化反応を行なうことにより得ることができる。

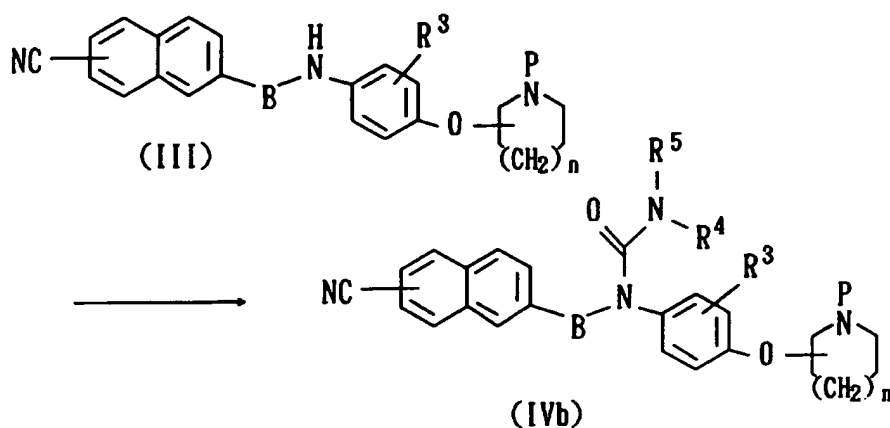
用いるカルボン酸の活性誘導体としてはp-ニトロフェノール等のフェノール系、1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシアミン系の化合物と反応させて得られる活性エステル；炭酸モノアルキルエステル、又は有機酸と反応させて得られる混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系混合酸無水物；エステルをヒドラジン、亜硝酸アルキルと反応させて得られる酸アジド；酸クロライド、酸ブロマイド等の酸ハライド；対称型酸無水物、等が挙げられる。

又、アミドである化合物(IVa)はカルボン酸と縮合剤の存在下適当な溶媒中アシル化反応しても得ることができる。この場合の縮合剤としては、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)やジエチルホスホリルシアニド等が好適である。

反応は、通常溶媒中冷却下乃至室温下に行なわれる。用いられる溶媒は、反応に関与しない有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等やこれらの混合溶媒などが挙げられるが、これらの有機溶媒は適用される方法に応じて適宜選択される。また、アシル化の種類によっては、無水の条件下に実施しなければならない場合がある。

また、適用される方法によっては、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、カリウム-t-ブトキシド、ブチリチウム、ソディウムアミド等の塩基の存在下又はそれら塩基を溶媒として反応させるのが反応を円滑に進行させる上で好ましい場合がある。

## (b) ウレア化合物 (IVb) の製造法



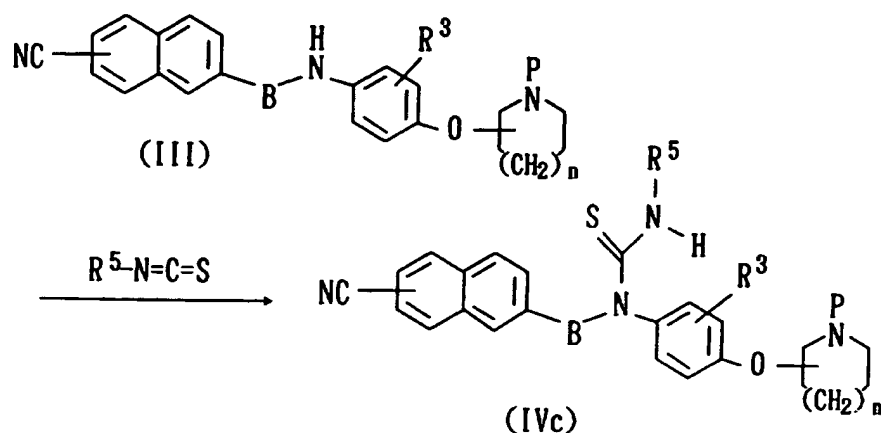
ウレアである化合物 (IVb) はアミン (III) とイソシアネート誘導体とを適当な溶媒中冷却下乃至還流下反応させることにより得ることができる。

又、ウレアである化合物 (IVb) はアミン (III) とホスゲン、ジホスゲン又はトリホスゲン等を適当な溶媒中氷冷乃至還流下反応させカルバモイルクロライドを得た後、アミン誘導体と反応させることによっても得ることもできる。

用いられる溶媒は、反応に関与しない有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等やこれらの混合溶媒などが挙げられるが、これらの有機溶媒は適用される方法に応じて適宜選択される。

また、適用される方法によっては、トリエチルアミン、トリメチルアミン、水素化ナトリウム、カリウム-*t*-ブトキシド、ブチルリチウム、ソディウムアミド等の塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で好ましい場合がある。

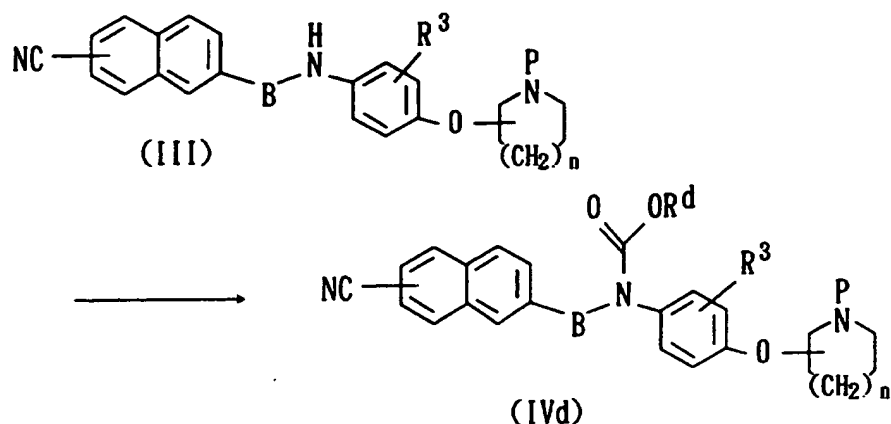
## (C) チオウレア化合物 (IVc) の製造法



チオウレアである化合物 (IVc) はアミン (III) とイソチオシアネート誘導体を適当な溶媒中冷却下乃至還流下反応させることにより得ることができる。用いられる溶媒は、反応に関与しない有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等やこれらの混合溶媒などが挙げられるが、これらの有機溶媒は適用される方法に応じて適宜選択される。

また、適用される方法によっては、トリエチルアミン、トリメチルアミン、水素化ナトリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド、ブチルリチウム、ソディウムアミド等の塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で好ましい場合がある。

## (d) ウレタン化合物 (IVd) の製造法



[式中、 $R^d$  は置換基を有してもよい低級アルキル基を意味する。]

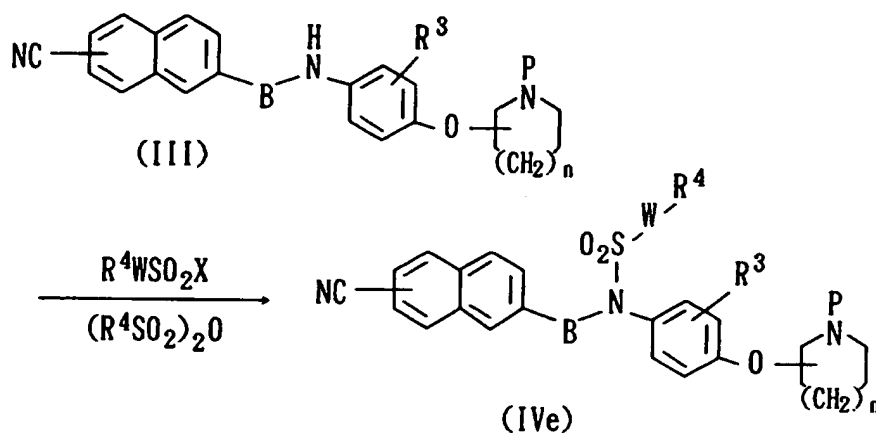
ウレタンである化合物 (IVd) はアミン (III) と置換基を有してもよいアルキルクロロホルメート、置換基を有してもよいアルキルアジドホルメート、及び置換基を有してもよいアルキルカーボネート等を適当な溶媒中冷却下乃至還流下反応させることにより得ることができる。

用いられる溶媒は、反応に関与しない有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が挙げられるが、これらの有機溶媒は適用される方法に応じて適宜選択される。

また、適用される方法によっては、トリエチルアミン、トリメチルアミン、水素化ナトリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド、ブチルリチウム、ソディウムアミド等の塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で好ましい場合がある。

オキサソート化合物もハロゲングリオキシル酸誘導体を原料にする他は同種の反応条件で製造される。

## (e) スルホンアミド化合物 (IVe) の製造法



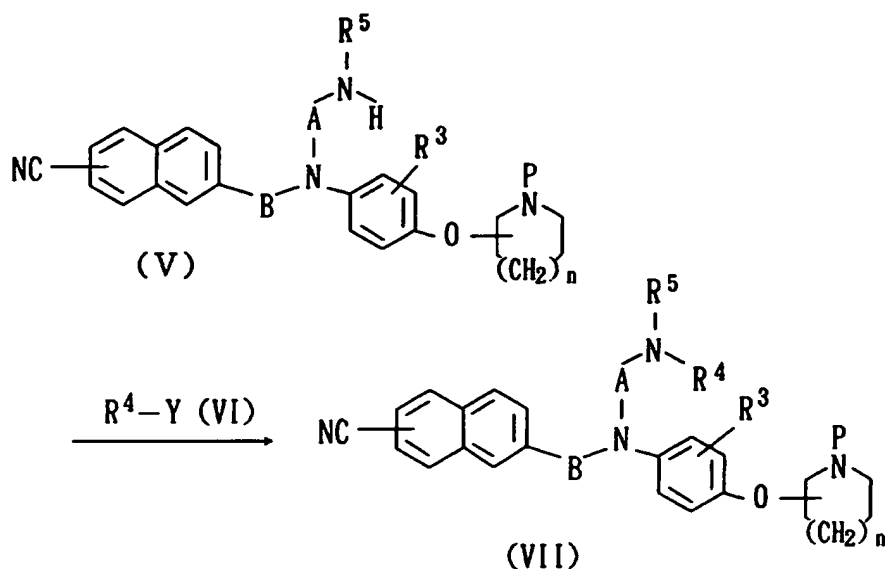
スルホンアミドである化合物 (IVe) は、アミン (III) とスルホニルハライド誘導体及びスルホン酸無水物を通常塩基存在下、適当な溶媒中冷却下乃至還流下反応させることにより得ることができる。

用いられる溶媒は、反応に関与しない有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等やこれらの混合溶媒などが挙げられるが、これらの有機溶媒は適用される方法に応じて適宜選択される。用いられる塩基は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、カリウム-*t*-ブトキシド、ブチルリチウム、ソディウムアミド等が挙げられ、場合によってはそれら塩基を溶媒として用いることも可能である。

## (f) アルキル化

本アルキル化反応は、周知の反応である。以下具体例を以って説明するが、具体例以外でも供されるアルキル化反応は、後述の同様な条件で行われる。





〔式中、Yは、ハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基等のアルキル基の活性化基を意味する。〕

一般式 (V) で示されるアミン誘導体を一般式 (VI) で示されるアルキル化剤によりアルキル化して、一般式 (VII) で示されるアルキルアミン誘導体を得ることができる。アルキル化反応は化合物 (V) とその反応対応量ないし過剰量のアルキル化剤 (VI) とを使用し、適当な溶媒中で冷却下ないし加熱下、好ましくは室温ないし加熱下（還流下）に行われる。この際反応対応量ないし過剰量の塩基を添加することが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、あるいはテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、この反応に不活性な溶媒が適宜用いられるほか、無溶媒で反応を行うこともある。

また、この反応に用いる塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の強塩基からなる無機塩類、水素化ナトリウム等が挙げられる。さらに塩基が液体である場合には、その塩基が溶媒を兼ねてもよい。

また、本発明の原料化合物は、その他公知のアルキル化、酸化、還元、加水分解等当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせることにより製造することができる。

例えばアルキル化法では、スルホンアミド体である化合物にその反応量乃至過剰量のアルコール（メタノール又はエタノール等）、トリフェニルホスフィン、ジエチルアゾジカルボキシレート存在下、反応に関与しない溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ベンゼン又はジクロロメタン等）中室温乃至加温下攪拌しながら行い、アルキル置換スルホンアミド体を得ることができる。

還元法では、例えばニトロ体よりアミン体を得る際に採用される。具体的には亜鉛やスズ等の金属を用いる方法、 $LiAlH_4$ 等の金属水素化物を用いる方法、パラジウム-炭素等を用いる接触還元法が挙げられ、それぞれ反応に関与しない溶媒中室温乃至加温下行われる。

この様にして製造された本発明化合物は、周知の方法、例えば、抽出、沈澱、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離、精製することができる。また、本発明化合物の塩には、通常の造塩反応に付すことにより所望の塩に導くことができる。

また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は、適切な塩と再結晶する分別結晶化やカラムクロマトグラフィー等の常法により分割することができる。

## 産業上の利用可能性

本発明化合物は、活性化血液凝固第X因子を特異的に阻害し、強力な抗凝固作用を有する。従って、血液凝固抑制剤又は血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として有用である。適応する上記疾病として脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作（TIA）、くも膜下出血（血管れん縮）等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、さらに末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工血管術後及び人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、PTCAまたはPTCR術後における再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成症等の各種血管障害における疾病が挙げられる。また、本発明化合物の活性化血液凝固第X因子阻害作用により、インフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としての可能性が示唆される（特開平6-227971号）。

本発明の化合物の優れた活性化血液凝固第X因子阻害活性は、以下に示す試験により確認された。

## 1) ヒト活性化血液凝固第X因子凝固時間測定試験

ヒト活性化血液凝固第X因子（コスモバイオ社）を0.05Mトリス塩酸緩衝液（pH=7.40）に溶解し、0.05単位/mlを作成する。3.8%クエン酸ナトリウム1/10容にて採血し3000rpm10分の遠心処理により分離したヒト血漿90 $\mu$ lおよび生理食塩水にて溶解希釈した薬剤10 $\mu$ l、上記活性化血液凝固第X因子溶液50 $\mu$ lを添加37℃にて3分間加温し、20mMCaCl溶液100 $\mu$ lを添加し凝固時間の測定を行なった。凝固時間の測定にはAmeiung社KC4Aを使用した。凝固時間2倍延長用量（CT2と略す）は薬剤の代わりに生理食塩水10 $\mu$ lを添加した場合の凝固時間をもとに算出した。この結果を表1に示す。

## 2) ウシトロンビン凝固時間測定試験

ヒトフィブリノーゲン（凍結乾燥製剤，シグマ社）を0.05Mトリス塩酸緩衝液（pH=7.40）に溶解し，6mg/mlを作成する。ウシトロンビン（500IU/vial，持田製薬）を生理食塩水にて溶解し各種濃度のトロンビン溶液を作成する。上記フィブリノーゲン溶液100 $\mu$ lに対し，生理食塩水を100 $\mu$ l添加し37 $^{\circ}$ Cにて3分間加温後，上記トロンビン溶液100 $\mu$ lを添加し凝固時間の測定を行い，約20秒で凝固するトロンビン濃度を決定した。次に上記フィブリノーゲン溶液100 $\mu$ lに対し，生理食塩水にて希釈した薬剤を100 $\mu$ l添加し凝固時間の測定を行った。凝固時間の測定にはAmelung社KC4Aを使用した。凝固時間2倍延長用量（CT2と略す）は生理食塩水100 $\mu$ lを添加した場合の凝固時間をもとに算出した。この結果を表1に示す。

### 3) 合成基質法による酵素阻害測定試験

ヒト活性化血液凝固第X因子（コスモバイオ社）を0.15M塩化ナトリウムを含む0.02Mトリス塩酸緩衝液（pH=7.40）に溶解し，6単位/mlを作製した。合成基質はS-2222（第一化学薬品）を精製水に溶解し0.75mg/mlを作成した。生理食塩水にて溶解作成した薬剤25 $\mu$ lと0.05Mトリス塩酸緩衝液（pH=8.40）170 $\mu$ l，S-2222 50 $\mu$ lを混和後ヒト活性化血液凝固第X因子溶液を10 $\mu$ l加え37 $^{\circ}$ C15分インキュベートした。60%酢酸を50 $\mu$ l加えて反応を止めた後405nmで吸光度を測定し，IC<sub>50</sub>を算出した。測定にはBio-Rad社モデル3550を使用した。薬剤の代わりに生理食塩水のみを加え，60%酢酸をヒト活性化血液凝固第X因子溶液より先に加えたものをコントロールとした。コントロールをもとに50%阻害するときの薬剤の濃度（IC<sub>50</sub>と略す）を求めた。この結果、例えば実施例79の化合物では0.091 $\mu$ M（IC<sub>50</sub>）を、又実施例88では0.047 $\mu$ M（IC<sub>50</sub>）の値を示した。

以上1)，2）及び3）の測定の結果，本発明の化合物はヒト活性化血液凝固第X因子を特異的に阻害し、かつ、下記対象化合物に比べより低濃度で凝固時間を延長し、優れた抗血液凝固作用を示すことが確認された。

表 1

対象化合物	1) ヒト活性化血液凝固 第X因子凝固時間測定 試験	ウシトロンビン 凝固時間測定試験
実施例番号	CT 2 ( $\mu$ M)	CT 2 ( $\mu$ M)
2 3	0.1 1	> 1 0 0
2 8	0.0 5	> 1 0 0
3 1	0.0 9	> 1 0 0
3 3	0.1 4	> 1 0 0
4 7	0.1 3	> 1 0 0
6 3	0.0 4	> 1 0 0
7 4	0.0 9	> 1 0 0
7 9	0.0 5	> 1 0 0
8 6	0.0 4	> 1 0 0
8 8	0.0 4	> 1 0 0
対象化合物	0.5 9	> 1 0 0

対象化合物：特開平5-208946号公報、実施例52記載の化合物

4) マウスを用いた *ex vivo* での凝固時間測定試験（静脈内投与）

12時間以上絶食した雄性ICRマウス（20-30g，SLC社）に対し、生理食塩水にて溶解した薬剤を尾静脈より単回投与し1分後にジエチルエーテル麻酔下で、後大動脈より3.8%クエン酸ナトリウム1/10容にて0.6ml採血し、3000rpm10分の遠心処理により血漿を分離した。この血漿を用いて以下a)及びb)の方法に従い外因系凝固時間（PT）および内因系凝固時間（APTT）の測定を行った。

a) 外因系凝固時間（PT） 組織トロンボプラスチン（54mg/vial，凍結乾燥製剤，オルソ社）を蒸留水2.5mlに溶解し3.7℃にて予備加温した。上記血漿50 $\mu$ を37℃にて1分間加温し，上記トロンボプラスチン溶液50 $\mu$ lを添加し凝固時間の測定を行った。凝固時間の測定にはAmelung

社KC4Aを使用した。薬剤の代わりに生理食塩水を投与した場合の凝固時間をコントロールとし、このコントロールを1としたときの相対値で薬剤の活性を示した。

b) 内因系凝固時間 (APTT)

活性トロンボファックス (オルソ社)  $50\mu\text{l}$ 、上記血漿  $50\mu\text{l}$  を  $37^\circ\text{C}$  にて3分間加温し、あらかじめ  $37^\circ\text{C}$  にて予備加温した  $20\text{mM CaCl}_2$  溶液  $50\mu\text{l}$  を添加し凝固時間の測定を行った。凝固時間の測定にはAmelung社KC4Aを使用した。薬剤の代わりに生理食塩水を投与した場合の凝固時間をコントロールとし、このコントロールを1とした時の相対値で薬剤の活性を示した。なお、抗凝固作用の用量依存性および経時変化に関しても、投与用量あるいは採血時間を変更し同様の方法にて検討した。

本試験の結果本発明化合物は静脈内投与において良好な凝固時間の延長作用が認められた。

5) マウスを用いた *ex vivo* での凝固時間測定法 (経口投与)

上記4)の試験で尾静脈の単回投与の代わりに経口ゾンデを用いて強制経口投与し30分後に採血した他は、上記4)の試験と同様に行った。

本試験の結果、本発明化合物は、経口投与においても凝固時間の延長作用が認められた。

一般式 (I) で示される本発明化合物やその製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当り経口で  $0.1\sim500\text{mg}$ 、非経口で  $0.01\sim100\text{mg}$  であり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。可溶化処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、

ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、シヨ糖脂肪酸エステル類等)を添加する方法、薬物と可溶化剤例えば高分子(ハイドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリエチレングリコール(PEG)等の水溶性高分子、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC)、ハイドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体(オイドラギットL, S, 商品名;ローム・アンド・ハース社製)等の腸溶性高分子)との固体分散体を形成する方法が挙げられる。更に必要により、可溶性の塩にする方法、サイクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法等も採用できる。可溶化の手段は、目的とする薬物に応じて適宜変更できる[「最近の製剤技術とその応用」, 内海勇ら, 医薬ジャーナル157-159(1983)及び「薬学モノグラフNo. 1, 生物学的利用能」, 永井恒司ら, ソフトサイエンス社, 78-82(1988)]。このうち、好ましくは、薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用される(特開昭56-49314号, FR2460667号)。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明化合物の製造例を掲げ、本発明化合物の製造方法を具体的に説明する。なお、本発明化合物の原料化合物には新規な化合物も含まれており、これらの化合物の製造方法を参考例として説明する。

##### 参考例1

テトラフルオロホウ酸銀1168mgをジメチルスルホキシド6mlに懸濁し、7-ブロムメチル-2-ナフタレンカルボニトリル1230mgを加え室温で14時間攪拌した。反応液を濾過後母液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥後留去した。得られた残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体の7-ホルミル-2-ナフタレンカルボニトリル543mgを得た。



核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 7.78 (1H, dd,  $J=1.2, 8.5$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J=1.2, 8.5$  Hz), 8.40 (2H, s), 10.21 (1H, s)。

#### 参考例2

参考例1で得た7-ホルミル-2-ナフタレンカルボニトリル849mgと4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリン1370mgをジクロロメタン10mlと酢酸2.7mlに溶解し、ソディウムトリアセトキシボロハイドライド1290mgを加え室温で45分攪拌した。反応液を2M炭酸カリウム、水、10%クエン酸水溶液で順次洗い硫酸ナトリウムで乾燥後留去した。残渣をメタノールより再結晶し7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル1698mgを得た。

質量分析値 ( $m/z$ ): 457 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.63~1.74 (2H, m), 1.80~1.92 (2H, m), 3.21~3.30 (2H, m), 3.65~3.77 (2H, m), 4.00 (1H, bs), 4.21~4.28 (1H, m), 4.49 (1H, s), 6.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.84~7.92 (3H, m), 8.19 (1H, s)。

#### 参考例3

参考例2で得た7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル150mgをピリジン1mlに溶解し、無水酢酸268mgと4-ジメチルアミノピリジン10mgを加え室温で15時間攪拌した。反応液に酢酸エチル加え、10%クエン酸水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥後留去した。残渣をエタノールから再結晶しN-[[4-[(1-*t*-ブトキシカ

ルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] アセトアミド 139mg を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 500 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.46 (9H, s), 1.67~1.77 (2H, m), 1.85~1.97 (5H, m), 3.27~3.36 (2H, m), 3.63~3.76 (2H, m), 4.37~4.45 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.56~7.65 (3H, m), 7.83 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.13 (1H, s)。

#### 参考例 4

参考例 2 で得た 7- [[4- [(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル 200mg をジクロロメタン 2ml に溶解し、クロログリオキシル酸エチル 299mg とトリエチルアミン 266mg を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥後留去した。残渣をヘキサン:酢酸エチル (8:2) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル N- [4- [(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] オキサメート 241mg を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 557 ( $M$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.01 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.46 (9H, s), 1.63~1.75 (2H, m), 1.82~1.94 (2H, m), 3.25~3.36 (2H, m), 4.04 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.35~4.45 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.78 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58~7.63 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=8.3$  Hz)。

H z), 8.15 (1H, s)。

参考例4と同様にして以下の参考例5乃至13の化合物を得た。

#### 参考例5

N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]シクロプロパンカルボキサミド

原料化合物: 7-[[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, シクロプロパンカルボニルクロライド

質量分析値 (m/z): 526 (M+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) δ: 0.59~0.78 (2H, m), 0.94~1.13 (2H, m), 1.24~1.31 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.52~1.62 (2H, m), 1.65~1.92 (2H, m), 3.12~3.47 (2H, m), 3.54~3.74 (2H, m), 4.31~4.56 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.90~7.05 (4H, m), 7.51~7.98 (5H, m), 8.14 (1H, s)。

#### 参考例6

N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]ベンズアミド 原料化合物: 7-[[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, ベンゾイルクロライド

質量分析値 (m/z): 562 (M+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) δ: 1.45 (9H, s), 1.54~1.84 (4H, m), 3.21~3.82 (4H, m), 4.22~4.41 (1H, m), 5.27 (2H, s), 6.53~6.94 (4H, m), 7.12~8.00 (10H, m), 8.18 (1H, s)。

#### 参考例7

N- [4- [(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] エタンカルボキサミド

原料化合物: 7- [[4- [(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル, プロパノイルクロライド

質量分析値 ( $m/z$ ): 514 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.05 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.46 (9H, s), 1.54~2.02 (6H, m), 3.01~3.38 (2H, m), 3.50~3.74 (2H, m), 4.34~4.51 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.91~7.12 (4H, m), 7.45~7.88 (5H, m), 8.14 (1H, s)。

#### 参考例 8

N- [4- [(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] シクロヘキサンカルボキサミド

原料化合物: 7- [[4- [(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル, シクロヘキサンカルボニルクロライド

質量分析値 ( $m/z$ ): 568 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 0.89~1.31 (5H, m), 1.46 (9H, s), 1.54~1.98 (10H, m), 3.17~3.48 (2H, m), 3.54~3.82 (2H, m), 4.34~4.51 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.82~7.07 (4H, m), 7.68~7.91 (5H, m), 8.12 (1H, s)。

#### 参考例 9

N- [4- [(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -1-ナフタレンカルボキサミド

原料化合物：7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル，1-ナフタレンカルボニルクロライド

質量分析値 ( $m/z$ ) : 612 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>，TMS内部標準)  $\delta$  : 1.43 (9H, s), 1.54~1.79 (4H, m), 3.04~3.39 (2H, m), 3.42~3.70 (2H, m), 4.04~4.31 (1H, m), 5.34 (2H, s), 6.35~6.82 (4H, m), 7.15~8.13 (12H, m), 8.18 (1H, s)。

#### 参考例10

N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-2-フルオロベンズアミド

原料化合物：7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル，2-フルオロベンゾイルクロライド

質量分析値 ( $m/z$ ) : 580 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>，TMS内部標準)  $\delta$  : 1.44 (9H, s), 1.57~1.94 (4H, m), 3.08~3.40 (2H, m), 3.49~3.80 (2H, m), 4.18~4.40 (1H, m), 5.28 (2H, s), 6.55~6.74 (2H, m), 6.80~7.48 (7H, m), 7.68~7.98 (4H, m), 8.14 (1H, s)。

#### 参考例11

N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-3-メトキシベンズアミド

原料化合物：7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル，3-メトキシ

## ベンゾイルクロライド

質量分析値 ( $m/z$ ) : 592 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 1.59~1.90 (4H, m), 3.07~3.45 (4H, m), 3.65 (3H, s), 4.21~4.48 (1H, m), 5.25 (2H, s), 6.58~7.10 (8H, m), 7.54~7.67 (1H, m), 7.69~7.95 (4H, m), 8.14 (1H, s)。

## 参考例12

N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-2-チオフェナミド

原料化合物: 7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, チエノイルクロライド

質量分析値 ( $m/z$ ) : 567 ( $M$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 1.64~1.97 (4H, m), 3.14~3.48 (2H, m), 3.52~3.77 (2H, m), 4.35~4.60 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.74~7.18 (5H, m), 7.28~7.38 (1H, m), 7.52~7.69 (2H, m), 7.70~7.95 (4H, m), 8.12 (1H, s)。

## 参考例13

N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-3-ピリジンカルボキサミド

原料化合物: 7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, ニコチノイルクロライド塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 563 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.65~1.94 (4H, m), 3.10~3.42 (2H, m), 3.51~3.87 (2H, m), 4.21~4.42 (1H, m), 5.32 (2H, s), 6.72~6.98 (2H, m), 7.62~7.79 (9H, m), 8.17 (1H, s), 8.41~8.67 (2H, m)。

#### 参考例14

参考例2で得た7-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル150mgをジクロロメタン2mlに溶解し、イソシアン酸エチル35mgを加え室温で15時間攪拌した。さらにイソシアン酸エチル117mgを加え、室温で6時間攪拌した後反応液を留去した。得られた残渣をヘキサン:酢酸エチル(65:35)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-1-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-3-エチルウレア154mgを得た。

質量分析値 (m/z): 528 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.06 (3H, t, J=7.3Hz), 1.46 (9H, s), 1.65~1.78 (2H, m), 1.82~1.95 (2H, m), 3.20~3.37 (4H, m), 3.62~3.75 (2H, m), 4.24 (1H, t, J=5.5Hz), 4.36~4.44 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=7.0Hz), 6.96 (2H, d, J=7.3Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.62~7.68 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.5Hz), 7.87 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, s)。

参考例14と同様にして以下の参考例15の化合物を得た。

#### 参考例15

エチル 3-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキ

シ] フェニル] - 3 - [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] ウレイド-1-アセテート

原料化合物: 7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, イソシアナト酢酸エチル

質量分析値 ( $m/z$ ): 586 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.3$ ), 1.46 (9H, s), 1.65~1.80 (2H, m), 1.80~1.96 (2H, m), 3.25~3.38 (2H, m), 3.60~3.75 (2H, m), 4.00 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 4.19 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.35~4.45 (1H, m), 4.80 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 5.01 (2H, s), 6.84 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.68 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.15 (1H, s)。

#### 参考例 16

参考例 2 で得た 7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル 150 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶解しクロロギ酸エチル 178 mg と炭酸カリウム 271 mg を加え室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を留去し、得られた残渣を酢酸エチル:ヘキサン (2:8) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル N-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] カルバメート 169 mg を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ): 529 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.15~1.3 (3H, br), 1.46 (9H, s), 1.65~1.80 (2H, m),



1. 80~1. 95 (2H, m), 3. 25~3. 37 (2H, m), 3. 60~3. 75 (2H, m), 4. 20 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 4. 35~4. 45 (1H, m), 4. 98 (2H, s), 6. 79 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6. 90~7. 10 (2H, br), 7. 58 (2H, d,  $J=9.5$  Hz), 7. 68 (1H, s), 7. 84 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7. 89 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8. 15 (1H, s)。

#### 参考例 17

参考例2で得た7-[ [4- [(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル150mgをアセトニトリル4mlに溶解し、エチルチオイソシアネート710mgを加え4日間還流した。反応液を留去し、得られた残渣をヘキサン：酢酸エチル(7:3)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-[4- [(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -1- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -3-エチルチオウレア171mgを得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 545 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1. 11 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1. 46 (9H, s), 1. 66~1. 76 (2H, m), 1. 83~1. 94 (2H, m), 3. 25~3. 35 (2H, m), 3. 60~3. 75 (4H, m), 4. 36~4. 44 (1H, m), 5. 39 (1H, t,  $J=5.1$  Hz), 5. 65 (2H, s), 6. 84 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 6. 90 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7. 57 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7. 69 (1H, s), 7. 77~7. 84 (2H, m), 7. 88 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8. 14 (1H, s)。

#### 参考例 18

参考例2で得た7-[ [4- [(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル-2-ナフタレンカルボニトリル150mgをピリジン1mlに溶解し、エタンスルホニルクロライド211mgを加え0℃で2

0分室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後留去した。得られた残渣をヘキサン：酢酸エチル（75：25）を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]エタンスルホンアミド176mgを得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 550 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.43~1.50 (12H, m), 1.63~1.73 (2H, m), 1.80~1.91 (2H, m), 3.12 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.25~3.36 (2H, m), 3.60~3.70 (2H, m), 4.33~4.41 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.78 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.13 (1H, s)。

参考例4と同様にして以下の参考例19~27の化合物を得た。

#### 参考例19

N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-2-メトキシベンズアミド

原料化合物：7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル、2-メトキシベンゾイルクロライド

質量分析値 ( $m/z$ ) : 592 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.44 (9H, s), 1.54~1.93 (4H, m), 3.02~3.58 (4H, m), 3.69 (3H, s), 4.14~4.39 (1H, m), 5.25 (2H, s)

), 6.44~7.36 (8H, m), 7.46~7.73 (1H, m), 7.75~8.00 (4H, m), 8.13 (1H, s)。

#### 参考例 20

N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-4-メトキシベンズアミド

原料化合物: 7-[[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, 4-メトキシベンゾイルクロライド

質量分析値 (m/z): 592 (M+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準) δ: 1.50 (9H, s), 1.67~1.95 (4H, m), 3.11~3.67 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.28~4.50 (1H, m), 5.32 (2H, s), 6.60~7.01 (8H, m), 7.77~7.90 (5H, m), 8.14 (1H, s)。

#### 参考例 21

N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-4-ピリジンカルボキサミド

原料化合物: 7-[[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, ニコチノイルクロライド 塩酸塩

質量分析値 (m/z): 563 (M+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準) δ: 1.48 (9H, s), 1.58~2.02 (4H, m), 3.07~3.82 (4H, m), 4.17~4.51 (1H, m), 5.29 (2H, s), 6.62~7.05 (4H, m), 7.12~7.41 (2H, m), 7.49~8.08 (6H, m), 8.17 (1H, s), 8.42~8.61 (2H, m)。

## 参考例 2 2

N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -2-ピリジンカルボキサミド

原料化合物: 7- [[4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル, ピコリノイルクロライド 塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 563 (M+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.61~1.94 (4H, m), 3.08~3.82 (4H, m), 4.21~4.47 (1H, m), 5.30 (2H, s), 6.54~7.03 (4H, m), 7.05~7.31 (2H, m), 7.43~7.72 (2H, m), 7.76~8.03 (4H, m), 8.15 (1H, s), 8.32~8.49 (2H, m)。

## 参考例 2 3

N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -2-メトキシアセトアミド

原料化合物: 7- [[4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル, メトキシアセチルクロライド

質量分析値 (m/z) : 530 (M+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.64~2.07 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.45~3.77 (4H, m), 3.82 (2H, s), 4.31~4.58 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.79~6.98 (4H, m), 7.49~7.61 (1H, m), 7.77~8.00 (4H, m), 8.12 (1H, s)。

## 参考例 2 4

エチル N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] マロナメート

原料化合物: 7- [[4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル, エチルマロイルクロライド

質量分析値 (m/z) : 572 (M+1) <sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.28 (3H, t, J=8.1 Hz), 1.46 (9H, s), 1.62~1.97 (4H, m), 3.28 (2H, s), 3.36~3.84 (4H, m), 4.14 (2H, q, J=9.0 Hz), 4.32~4.56 (1H, s), 5.06 (2H, s), 6.67~7.06 (4H, m), 7.52~8.03 (5H, m), 8.15 (1H, s)。

## 参考例 2 5

エチル N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] スクシナメート

原料化合物: 7- [[4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル, エチルスクシニルクロライド

質量分析値 (m/z) : 586 (M+1) <sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.26 (3H, t, J=8.7 Hz), 1.46 (9H, s), 1.64~1.97 (4H, m), 2.27~2.73 (4H, m), 3.15~3.88 (4H, m), 4.13 (2H, q, J=9.0 Hz), 4.32~4.54 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.72~7.07 (4H, m), 7.47~8.03 (5H, m), 8.17 (1H, s)。

## 参考例 2 6

N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェ

ニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -2, 6-ジフルオロベンズアミド

原料化合物: 7- [[4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル, 2, 6-ジフルオロベンゾイルクロライド

質量分析値 (m/z): 598 (M+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.54~1.83 (4H, m), 3.05~3.80 (4H, m), 4.16~4.43 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.48~7.22 (7H, m), 7.46~8.01 (5H, m), 8.13 (1H, s)。

#### 参考例 27

N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -2-ブロモアセトアミド

原料化合物: 7- [[4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル, ブロモアセチルブロマイド

質量分析値 (m/z): 578 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.64~2.00 (4H, m), 3.14~3.66 (4H, m), 3.73 (2H, s), 4.30~4.56 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.75~7.12 (4H, m), 7.46~7.79 (5H, m), 8.12 (1H, s)。

#### 参考例 28

参考例 27 で得た N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -2-ブロモアセトアミド 237mg をメタノール 1ml に溶解し, 40% ジメチルアミン水溶液 10ml を加え, 60℃ で 12 時間攪拌した。反応液を留去し, 得ら

れた残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後留去し、N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-2-ジメチルアミノアセトアミド247mgを得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 543 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.46 (9H, s), 1.62~2.10 (4H, m), 2.28 (6H, s), 3.07~3.89 (4H, m), 4.30~4.55 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.75~6.98 (4H, m), 7.39~7.97 (5H, m), 8.27 (1H, s)。

#### 参考例29

参考例14と同様にして参考例29を得た。

エチル N-[N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]カルバモイル]カーボネート

原料化合物 : 7-[ [4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, エトキシカルボニルイソシアネート

質量分析値 ( $m/z$ ) : 573 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.26 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.47 (9H, s), 1.53~1.97 (4H, m), 3.17~3.88 (4H, m), 4.18 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.33~4.56 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.81~7.08 (4H, m), 7.46~8.06 (5H, m), 8.13 (1H, s)。

参考例18と同様にして以下の参考例30~44の化合物を得た。

#### 参考例30

N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェ

ニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] ベンゼンスルホンアミド

原料化合物: 7- [[4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル, ベンゼンスルホンクロライド

質量分析値 (m/z) : 597 (M) +

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.60~1.70 (2H, m), 1.80~1.90 (2H, m), 3.23~3.33 (2H, m), 3.60~3.70 (2H, m), 4.30~4.38 (1H, m), 4.86 (2H, s), 6.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.48~7.73 (8H, m), 7.82 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.09 (1H, s)。

#### 参考例 31

N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] メタンスルホンアミド

原料化合物: 7- [[4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル, メタンスルホンクロライド

質量分析値 (m/z) : 536 (M+1) +

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.63~1.73 (2H, m), 1.80~1.90 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.25~3.35 (2H, m), 3.60~3.70 (2H, m), 4.34~4.40 (1H, m), 4.97 (2H, s), 6.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 7.63~7.72 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.13 (1H, s)。

#### 参考例 32



N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]ベンジルスルホンアミド

原料化合物: 7-[[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, ベンジルスルホンクロライド

質量分析値 (m/z): 611 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.63~1.74 (2H, m), 1.81~1.93 (2H, m), 3.25~3.36 (2H, m), 3.61~3.72 (2H, m), 4.33~4.41 (3H, m), 4.64 (2H, s), 6.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41~7.59 (8H, m), 7.77 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.06 (1H, s)。

### 参考例 33

N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]プロパンスルホンアミド

原料化合物: 7-[[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, プロパンスルホンクロライド

質量分析値 (m/z): 563 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.45 (9H, s), 1.63~1.73 (2H, m), 1.80~2.00 (4H, m), 3.02~3.09 (2H, m), 3.24~3.34 (2H, m), 3.59~3.69 (2H, m), 4.33~4.41 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.79 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.15 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 7.64 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.87 (1

H, d, J=8.3 Hz), 8.12 (1H, s)。

#### 参考例 3 4

N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]ブタンスルホンアミド

原料化合物: 7-[[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, 1-ブタンスルホンクロライド

質量分析値 (m/z): 517 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) δ: 0.95 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.24~1.36 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.63~1.94 (6H, m), 2.94~3.85 (6H, m), 4.27~4.53 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.71~7.37 (4H, m), 7.42~7.96 (5H, m), 8.07 (1H, s)。

#### 参考例 3 5

N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]トリフルオロメタンスルホンアミド

原料化合物: 7-[[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペラジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, トリフルオロメタンスルホニックアンハイドライド

質量分析値 (m/z): 590 (M+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) δ: 1.45 (9H, s), 1.56~1.92 (4H, m), 3.11~3.82 (4H, m), 4.22~4.51 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.65~7.18 (4H, m), 7.46~7.97 (5H, m), 8.11 (1H, s)。

#### 参考例 3 6

N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]イソプロパンスルホンア

ミド

原料化合物：7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル，イソプロピルスルホニルクロライド

質量分析値 ( $m/z$ ) : 563 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>，TMS内部標準)  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 1.46 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.59~1.93 (4H, m), 2.97~3.84 (5H, m), 4.20~4.52 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.64~7.26 (4H, m), 7.44~7.96 (5H, m), 8.08 (1H, s)。

#### 参考例37

エチル N-[N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]カルバメート

原料化合物：7-[[4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アニリノ]メチル-2-ナフタレンカルボニトリル，エチル(クロロスルホニル)カルバメート なお，エチル(クロロスルホニル)カルバメートは，テトラヒドロン(Tetrahedron)49(1)65(1993)に記載する*t*-ブチル(クロロスルホニル)カルバメートと同様にして合成。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 608 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>，TMS内部標準)  $\delta$  : 1.37 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.45 (9H, s), 1.62~1.74 (2H, m), 1.80~1.92 (2H, m), 3.25~3.34 (2H, m), 3.60~3.71 (2H, m), 4.29~4.42 (3H, m), 5.21 (2H, s), 6.80 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.08~7.20 (3H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5$  Hz), 7.62~7.69 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.13 (1H, s)。

## 参考例 3 8

N- [4- [(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -4-ニトロベンゼンスルホンアミド

原料化合物: 7- [[4- [(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペラジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル, 4-ニトロベンゼンスルホンクロライド

質量分析値 (m/z): 642 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準) δ: 1.45 (9H, s), 1.62~1.94 (4H, m), 3.07~3.83 (4H, m), 4.21~4.48 (1H, m), 4.90 (2H, s), 6.61~6.92 (4H, m), 7.50~8.04 (7H, m), 8.10 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.41 (1H, s)。

## 参考例 3 9

4- [N- [4- [(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ベンゾイックアシッド

原料化合物: 7- [[4- (1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル, 4-(クロロスルホン) ベンゾイックアシッド

質量分析値 (m/z): 641 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.32~1.47 (11H, m), 7.5~8.6 (2H, m), 3.0~3.15 (2H, m), 3.55~3.66 (2H, m), 4.37~4.47 (1H, m), 4.97 (2H, s), 6.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.96 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.89 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.

0.7 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.15 (2H, d,  $J=8.3$  Hz),  
8.52 (1H, s), 13.52 (1H, bs)。

#### 参考例 40

3-[N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]  
フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]  
ベンゾイックアシッド

原料化合物: 7-[[4-[1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)  
オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, 3-(クロロス  
ルホニル)ベンゾイックアシッド

質量分析値 ( $m/z$ ): 640 ( $M-1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.32~  
1.46 (11H, m), 1.72~1.85 (2H, m), 3.02~3.1  
5 (2H, m), 3.52~3.66 (2H, m), 4.37~4.47 (1H  
, m), 4.96 (2H, s), 6.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.  
97 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.3$  Hz),  
7.70~7.83 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.92~8.09  
(4H, m), 8.27 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.51 (1H, s)  
, 13.51 (1H, s)。

#### 参考例 41

メチル 2-[N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)  
オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファ  
モイル]ベンゾエート

原料化合物: 7-[[4-[1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)  
オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, メチル-2-(  
クロロスルホニル)ベンゾエート

質量分析値 ( $m/z$ ): 655 ( $M$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.55 (9H  
, s), 1.59~1.70 (2H, m), 1.80~1.89 (2H, m),

3. 21~3. 31 (2H, m), 3. 30~3. 40 (2H, m), 3. 96 (3H, s), 4. 30~4. 38 (1H, m), 5. 02 (2H, s), 6. 68 (2H, d, J=9. 2 Hz), 6. 95 (2H, d, J=9. 2 Hz), 7. 40~7. 50 (2H, m), 7. 52~7. 62 (3H, m), 7. 65 (1H, s), 7. 70 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 83 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 87 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 11 (1H, s)。

#### 参考例 4 2

t-ブチル N-[N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] カルバメート

原料化合物: 7-[[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル, t-ブチル (クロロスルホニル) カルバメート なお, t-ブチル (クロロスルホニル) カルバメートの合成方法は, テトラヘドロン (Tetrahedron) 49(1)65(1993)に記載されている。

質量分析値 (m/z): 636 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準) δ: 1. 45 (9H, s), 1. 57 (9H, s), 1. 63~1. 73 (2H, m), 1. 80~1. 91 (2H, m), 3. 25~3. 35 (2H, m), 3. 60~3. 70 (2H, m), 4. 33~4. 43 (1H, m), 5. 21 (2H, s), 6. 80 (2H, d, J=9. 3 Hz), 7. 00 (1H, bs), 7. 18 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 58 (1H, dd, J=1. 7, 8. 5 Hz), 7. 62~7. 70 (2H, m), 7. 84 (1H, d, J=6. 6 Hz), 7. 87 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 13 (1H, s)。

#### 参考例 4 3

エチル [N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイ

ル] アセテート

原料化合物：7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペラジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル，エチル（クロロスルホニル）アセテート なお，エチル（クロロスルホニル）アセテートの合成方法はシンセティックレターズ(Synthetic Letters), 321, 1975に記載されている。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 608 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.34~1.55 (12H, m), 1.57~1.95 (4H, m), 3.12~3.74 (4H, m), 4.03 (2H, s), 4.17~4.52 (5H, m), 5.03 (2H, s), 6.66~6.91 (4H, m), 7.27~7.96 (5H, m), 8.11 (1H, s)。

#### 参考例 4 4

エチル 3-[N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]プロピオネート

原料化合物：7-[[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペラジル)オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル，エチル 3-(クロロスルホニル)プロピオネート（エチル（クロロスルホニル）アセテートと同様な方法で合成した。）

質量分析値 ( $m/z$ ) : 622 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.28 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.45 (9H, s), 1.56~1.94 (4H, m), 2.71~3.08 (2H, m), 3.00~3.82 (6H, m), 4.19 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.35~4.53 (1H, m), 4.96 (2H, s), 6.71~7.24 (4H, m), 7.48~7.94 (5H, m), 8.12 (1H, s)。

#### 参考例 4 5

参考例 4 2 で得た t-ブチル N- [N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] カルバメート 172 mg をテトラヒドロフラン 0.7 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 139 mg, メタノール 32  $\mu$ l, ジエチルアゾジカルボキシレート 83  $\mu$ l を 0℃ で加え、室温で 40 分攪拌した。反応液を留去し得られた残渣をヘキサン: 酢酸エチル (85: 15) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、t-ブチル N- [N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N-メチルカルバメート 153 mg を得た。

質量分析値 (m/z) : 650 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1, TMS 内部標準)  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 1.57~1.73 (11H, m), 1.80~1.92 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.24~3.35 (2H, m), 3.60~3.72 (2H, m), 4.33~4.42 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.79 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 7.64~7.70 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.13 (1H, s)。

#### 参考例 4 6

参考例 1 で得た 7-ホルミル-2-ナフタレンカルボニトリル 3.0 g をアセトン 50 ml に溶解した。この溶液を攪拌下 0℃ に冷却し、酸化クロム (IV) 10 g を濃硫酸 11 ml と水 50 ml に溶解した溶液を橙黄色を呈するまで加えた。反応液を 0℃ で 90 分室温で 45 分攪拌した後、イソプロピルアルコール 2 ml を加えた。反応液を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム層に濃硫酸を加え pH 1 とし、析出する固体をろ取し、7-シアノ-2-ナフタレンカルボキシリックアシッド 1.94 g を得た。



質量分析値 ( $m/z$ ) : 197 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO, TMS内部標準)  $\delta$  : 7.93 (1H, dd,  $J=1.2, 8.5$  Hz), 8.13~8.23 (3H, m), 8.75 (1H, s), 8.80 (1H, s), 13.33 (1H, s)。

#### 参考例 47

参考例 46 で得た 7-シアノ-2-ナフタレンカルボキシリックアシッド 1.5 g と 4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニン 2.2 g をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 1.75 g と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.03 g とトリエチルアミン 1.26 ml を加え室温で 1 日間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を留去した。得られた残渣をエタノールより再結晶して、N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-7-シアノ-2-ナフタレンカルボキサミド 2.7 g を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 471 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.48 (9H, s), 1.70~1.80 (2H, m), 1.85~1.98 (2H, m), 3.28~3.40 (2H, m), 3.65~3.7 (2H, m), 4.41~4.50 (1H, m), 6.94 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.94~8.03 (2H, m), 8.06~8.15 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.41 (1H, s)。

#### 参考例 48

参考例 47 で得た N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-7-シアノ-2-ナフタレンカルボキサミド 200 mg を DMF 4 ml に溶解し、水素化ナトリウム (含量 60%) 52 mg を加え、室温で 20 分攪拌した。反応液にメタンスルホニルクロライド 100 ml のジメチルホルムアミド 1 ml 溶液を 0℃ で攪拌下滴下し室温で 1 日攪拌した。反応液

を留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液で順次洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥後留去した。得られた残渣をヘキサン：酢酸エチル（8：2～7：3）を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しN-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-7-シアノ-N-メチルスルホニル-2-ナフタレンカルボキサミド143mgを得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 550 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 1.59~1.71 (2H, m), 1.79~1.89 (2H, m), 3.23~3.33 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.58~3.69 (2H, m), 4.33~4.41 (1H, m), 6.80 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.63~7.77 (3H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.12 (2H, s)。

参考例45と同様にして以下の参考例49の化合物を得た。

#### 参考例49

エチル N-[N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]-N-メチルカルバメート

原料化合物：エチル N-[N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]カルバメート, メタノール

質量分析値 ( $m/z$ ) : 622 ( $M$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.39~1.50 (12H, m), 1.61~1.74 (2H, m), 1.80~1.91 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.23~3.33 (2H, m), 3.61~3.71 (2H, m), 4.33~4.45 (3H, m), 5.18 (2H, s), 6.79 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J=1.5, 8.8$  Hz), 7.6

2～7. 70 (2H, m), 7. 85 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 88 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 13 (1H, s)。

#### 参考例 50

エチル N- [N- [4- [(1- t- ブトキシカルボニル- 4- ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7- シアノ- 2- ナフチル) メチル] スルファモイル] カルバメート 1 g をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、プロモ酢酸メチル 376 mg と炭酸カリウム 339 mg を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液を留去した後、水を加えクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後留去した。得られた残渣をヘキサン：酢酸エチル (8：2) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル N- [N- [4- [(1- t- ブトキシカルボニル- 4- ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7- シアノ- 2- ナフチル) メチル] スルファモイル] -N- エトキシカルボニルグリシネート 1. 097 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 680 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS 内部標準) δ : 1. 38 (3H, t, J=7. 1 Hz), 1. 45 (9H, s), 1. 62～1. 74 (2H, m), 1. 80～1. 91 (2H, m), 3. 24～3. 35 (2H, m), 3. 60～3. 71 (5H, m), 4. 21 (2H, s), 4. 34～4. 44 (3H, m), 5. 19 (2H, m), 6. 78 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 13 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 58 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 62～7. 69 (2H, m), 7. 84 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 88 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 12 (1H, s)。

参考例 50 と同様にして以下の参考例 51 の化合物を得た。

#### 参考例 51

エチル N- [N- [4- [(1- t- ブトキシカルボニル- 4- ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7- シアノ- 2- ナフチル) メチル] スルファモイル] -N- t- ブトキシカルボニルグリシネート

原料化合物 : t- ブチル N- [N- [4- [(1- t- ブトキシカルボニル

－4－ピペリジル) オキシ] フェニル] －N－ [(7－シアノ－2－ナフチル) メチル] スルファモイル] カルバメート, ブロモ酢酸エチル

質量分析値 ( $m/z$ ) : 722 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.24 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.45 (9H, s), 1.58 (9H, s), 1.60~1.76 (2H, m), 1.80~1.92 (2H, m), 3.24~3.35 (2H, m), 3.60~3.71 (2H, m), 4.08~4.20 (4H, m), 4.32~4.42 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.77 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.62~7.70 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.12 (1H, s)。

#### 参考例52

メチル 5－ハイドロキシアントラニレート835mgをテトラヒドロフラン10mlに溶解し, 1－t－ブトキシカルボニル－4－ヒドロキシピペリジン863mgとトリフェニルホスフィン1572mgとジエチルアゾジカルボキシレート1044mgを加え室温で4日間攪拌した。反応液を留去後酢酸エチルを加え, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と10%クエン酸水溶液で洗い, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後留去した。得られた残渣をヘキサン:酢酸エチル(85:15)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, メチル 5－[(1－t－ブトキシカルボニル－4－ピペリジル) オキシ] アントラニレート716mgを得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 350 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.47 (9H, s), 1.63~1.76 (2H, m), 1.80~1.93 (2H, m), 3.22~3.32 (2H, m), 3.62~3.75 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.23~4.31 (1H, m), 5.47 (2H, bs), 6.63 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J=8.5, 3$

. 1 Hz), 7. 41 (1H, d, J=3. 1 Hz)。

参考例2と同様にして以下の参考例53の化合物を得た。

#### 参考例53

メチル 5-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] -  
N-[(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] アントラニレート

原料化合物: メチル 5-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)  
オキシ] アントラニレート, 7-ホルミル-2-ナフタレンカルボニトリル

質量分析値 (m/z): 515 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) δ: 1. 46 (9H, s), 1. 61~1. 73 (2H, m), 1. 79~1. 91 (2H, m), 3. 21~3. 31 (2H, m), 3. 61~3. 73 (2H, m), 3. 89 (3H, s), 4. 21~4. 30 (1H, m), 4. 62 (2H, s), 6. 55 (1H, d, J=9. 1 Hz), 6. 95 (1H, dd, J=9. 1, 3. 1 Hz), 7. 52 (1H, d, J=3. 0 Hz), 7. 58 (1H, d, J=8. 2 Hz), 7. 64 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 83 (1H, s), 7. 87 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 89 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 05 (1H, bs), 8. 18 (1H, s)。

参考例2と同様にして以下の参考例54の化合物を得た。

#### 参考例54

7-[[4-[[[(3S)-1-t-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル

原料化合物: 7-ホルミル-2-ナフタレンカルボニトリル, 4-[[[(3S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-ピロリジニル] オキシ] アニリン

質量分析値 (m/z): 443 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) δ: 1. 45 (9H, s), 1. 92~2. 18 (2H, m), 3. 40~3. 65 (4H, m), 4. 30 (1H, bs), 4. 50 (2H, s), 4. 68~4. 77 (1H, m), 6. 54~6. 66 (2H, m), 6. 74 (2H, d, J=8. 8 Hz)

), 7.58 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.85~7.93 (3H, m), 8.17~8.23 (1H, m)。

参考例18と同様にして以下の参考例55の化合物を得た。

#### 参考例55

エチルN-[N-[4-[[(3S)-1-t-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]カルバメート

原料化合物: 7-[4-[[(3S)-1-t-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]アニリノ]メチル]-2-ナフタレンカルボニトリル。

質量分析値 (m/z): 594 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>2</sub>, TMS内部標準) δ: 1.36 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.44 (9H, s), 1.96~2.20 (2H, m), 3.39~3.60 (4H, m), 4.33 (2H, q, J=6.8 Hz), 4.70~4.82 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, bs), 7.58 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.62~7.70 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.13 (1H, s)。

#### 参考例56

エチル N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル アセテート、500mgを10mlのアセトニトリルに溶解し、これにヨウ化メチル0.52ml、炭酸カリウム136mgを加え、加熱還流下5時間30分攪拌した。反応液を冷却後、沈殿物を濾過し、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサノー酢酸エチル (3:1) 流出部よりエチル2-[N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]プロピオネートを415mg得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 621 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 1.21~2.15 (19H, m), 3.08~3.79 (4H, m), 4.00~5.32 (6H, m), 6.65~6.89 (2H, m), 7.18~7.38 (2H, m), 7.41~8.07 (6H, m)。

参考例56と同様にして以下の参考例57~58の化合物を得た。

#### 参考例57

エチル2-[N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]ブチレート

原料化合物: エチルN-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイルアセテート

質量分析値 ( $m/z$ ) : 635 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 0.90~1.11 (6H, m), 1.45 (9H, s), 1.50~2.32 (6H, m), 3.12~4.10 (4H, m), 4.14~5.25 (6H, m), 6.67~6.87 (2H, m), 7.16~7.32 (2H, m), 7.44~7.92 (7H, m), 8.05 (1H, s)。

#### 参考例58

エチル2-[N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]ヴァレート

原料化合物: エチルN-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイルアセテート

質量分析値 ( $m/z$ ) : 649 (M)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  $\delta$  : 0.77~1.

0.6 (6H, m), 1.15~1.40 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.54~2.32 (4H, m), 3.08~3.83 (4H, m), 3.92~5.28 (6H, m), 6.71~6.89 (2H, m), 7.19~7.36 (2H, m), 7.45~7.94 (7H, m), 8.05 (1H, s)。

#### 実施例 1

参考例 3 で得た N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]アセトアミド 128mg をジクロロメタン 2ml 及びエタノール 5ml の混合液に溶解した。この溶液を攪拌下 -20℃ に冷却し、塩化水素を導入し飽和させた。この反応液を 5℃ で 4 日間攪拌した後留去した。得られた残渣に 10℃ で飽和させたアンモニアのエタノール溶液 5ml を加え、5℃ で 6 日間攪拌した。この反応液を留去し、得られた残渣をメタノール：水 (2：98) を溶出溶媒とする ODS (YMC-GEL ODS-A 120-230/70) カラムクロマトグラフィーにて精製し、1N 塩酸を少量加えた後凍結乾燥し、N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]アセトアミド二塩酸塩 92mg を得た。

質量分析値 (m/z) : 417 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) δ : 1.75~7.85 (2H, m), 1.86 (3H, s), 2.03~2.11 (2H, m), 2.96~3.05 (2H, m), 3.13~3.22 (2H, m), 4.53~4.64 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.5Hz), 7.15 (2H, d, J=8.5Hz), 7.59 (1H, d, J=8.6Hz), 7.81 (1H, d, J=8.6Hz), 7.85 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=7.9Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6Hz), 8.47 (1H, s), 9.07 (1H, brs), 9.14 (1H, brs), 9.28 (2H, s), 9.50 (2H, s)。

実施例 1 と同様にして以下の実施例 2 乃至 11 の化合物を得た。

#### 実施例 2



N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]オキサミド 二塩酸塩

原料化合物: エチル-N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]オキサメート

質量分析値 ( $m/z$ ): 446 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.72~1.80 (2H, m), 2.00~2.09 (2H, m), 2.95~3.05 (2H, m), 3.11~3.21 (2H, m), 4.52~4.60 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.61 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.89 (1H, s), 8.04 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.08~8.13 (3H, m), 8.46 (1H, s), 9.05 (1H, bs), 9.13 (1H, bs), 9.29 (2H, s), 9.52 (2H, s)。

### 実施例 3

N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]シクロプロパンカルボキサミド

質量分析値 ( $m/z$ ): 443 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 0.67~0.63 (2H, m), 0.80~0.88 (2H, m), 1.34~1.38 (1H, m), 1.80~1.82 (2H, m), 2.00~2.10 (2H, m), 3.01~3.04 (2H, m), 3.12~3.18 (2H, m), 4.60~4.62 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.98 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.54 (1H,

d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, s), 9.17 (1H, bs), 9.24 (1H, bs), 9.33 (2H, s), 9.52 (2H, s)。

#### 実施例 4

N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]ベンズアミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]ベンズアミド

質量分析値 ( $m/z$ ): 479 ( $M-2\text{HCH}+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.72~1.74 (2H, m), 1.97~2.00 (2H, m), 2.95~2.98 (2H, m), 3.10~3.12 (2H, m), 4.49~4.51 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.78 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.24~7.30 (3H, m), 7.36 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, s), 9.23 (1H, bs), 9.32 (1H, bs), 9.41 (2H, s), 9.58 (2H, s)。

#### 実施例 5

N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]エタンカルボキサミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]エタンカルボキサミド

質量分析値 ( $m/z$ ): 431 ( $M-2\text{HCl}+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 0.99 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.84~1.85 (2H, m), 2.09~2.10 (4H, m), 3.02~3.04 (2H, m), 3.14~3.16 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.97 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.88 (1H, s), 8.01~8.11 (2H, m), 8.56 (1H, s), 9.20 (1H, bs), 9.32 (1H, bs), 9.52 (2H, s), 9.69 (2H, s)。

#### 実施例 6

N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]シクロヘキサンカルボキサミド

質量分析値 ( $m/z$ ): 485 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 0.91~0.93 (2H, m), 1.13~1.15 (1H, m), 1.41~1.48 (2H, m), 1.51~1.53 (1H, m), 1.63~1.71 (4H, m), 1.81~1.83 (2H, m), 2.06~2.10 (2H, m), 2.18~2.23 (1H, m), 3.00~3.04 (2H, m), 3.16~3.18 (2H, m), 4.60~4.62 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.97 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J=6.7$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.49 (1H, s), 9.22 (1H, bs), 9.29 (1H, bs), 9.37 (2H, s), 9.55 (2H, s)。

#### 実施例 7

N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-1-ナフタレンカルボキサミド 二塩酸塩原料化合物: N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-1-ナフタレンカルボキサミド

質量分析値 ( $m/z$ ): 529 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.60~1.64 (2H, m), 1.84~1.89 (2H, m), 2.86~2.90 (2H, m), 3.01~3.05 (2H, m), 4.32~4.36 (1H, m), 5.40 (1H, s), 6.59 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.34 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.52 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.61 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.81 (2H, t,  $J=8.5$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.03 (1H, s), 8.07~8.15 (3H, m), 8.61 (1H, s), 9.20 (1H, bs), 9.30 (1H, bs), 9.45 (2H, s), 9.64 (2H, s)。

#### 実施例 8

N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-2-フルオロベンズアミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-2-フルオロベンズアミド

質量分析値 ( $m/z$ ): 497 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.68~1.71 (2H, m), 1.90~1.96 (2H, m), 2.91~2.95 (2H, m), 3.05~3.10 (2H, m), 4.41~4.47 (1H, m), 5.27 (2H, s), 6.75 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.06 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 7.

. 11 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.30~7.32 (1H, m), 7.45 (1H, t,  $J=6.1$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.96 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.53 (1H, s), 9.18 (1H, bs), 9.26 (1H, bs), 9.39 (2H, s), 9.58 (2H, s)。

#### 実施例 9

N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-3-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-3-メトキシベンズアミド

質量分析値 ( $m/z$ ): 509 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.70~1.76 (2H, m), 1.92~2.01 (2H, m), 2.91~2.97 (2H, m), 3.11~3.16 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.50~4.52 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.80 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J=6.1$  Hz), 6.90~6.93 (2H, m), 7.05 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.15 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=6.7$  Hz), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.55$  Hz), 8.54 (1H, s), 9.18 (1H, bs), 9.24 (1H, bs), 9.36 (2H, s), 9.55 (2H, s)。

#### 実施例 10

N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-2-チオフェナミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)

オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -2-チオ  
フェナミド

質量分析値 ( $m/z$ ) : 485 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.81~  
1.83 (2H, m), 2.03~2.07 (2H, m), 3.00~3.07  
(2H, m), 3.15~3.18 (2H, m), 4.61~4.65 (1H,  
m), 5.20 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.93 (1H, t,  $J$   
=4.3 Hz), 6.98 (2H, d,  $J$ =8.5 Hz), 7.19 (2H, d  
,  $J$ =8.6 Hz), 7.65~7.68 (2H, m), 7.83 (1H, d,  
 $J$ =8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J$ =8.5 H  
z), 8.11 (1H, d,  $J$ =8.6 Hz), 9.22 (1H, bs), 9.  
28 (1H, bs), 9.35 (2H, s), 9.53 (2H, s)。

#### 実施例 11

N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N-[4-[(4-ピペリ  
ジル) オキシ] フェニル] -2-ピリジンカルボキサミド 三塩酸塩

原料化合物 : N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)  
オキシ] フェニル] -N-[(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -3-ピリ  
ジンカルボキサミド

質量分析値 ( $m/z$ ) : 480 ( $M-3HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.71~  
1.75 (2H, m), 1.96~1.99 (2H, m), 2.95~2.97  
(2H, m), 3.00~3.17 (2H, m), 4.50~4.52 (1H,  
m), 5.30 (1H, s), 6.82 (2H, d,  $J$ =8.6 Hz), 7.1  
5 (2H, d,  $J$ =8.5 Hz), 7.65~7.67 (1H, m), 7.73  
(1H, d,  $J$ =8.6 Hz), 7.84 (1H, d,  $J$ =8.6 Hz), 8.  
01 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J$ =7.9 Hz), 8.12 (1H,  
d,  $J$ =8.6 Hz), 8.14~8.15 (1H, m), 8.56 (1H, s  
, 8.66 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.21 (2H, bs),

9. 38 (1H, bs), 9. 40 (2H, s), 9. 58 (2H, s)。

#### 実施例 12

N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]アセトアミド 二塩酸塩 56mg をエタノール 2ml に溶解し、エチルアセトイミデート塩酸塩 28mg とトリエチルアミン 36mg を加え室温で2日間攪拌した。反応液を留去し得られた残渣をメタノール：水(2：98)を溶出溶媒とするODS(YMC-GEL ODS-A 120-230/70)カラムクロマトグラフィーにて精製した。1N塩酸を少量加えた後凍結乾燥しN-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]アセトアミド 二塩酸塩 60mg を得た。

質量分析値(m/z)：458 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ：1. 61～1. 76 (2H, m), 1. 87 (3H, s), 1. 95～2. 06 (2H, m), 2. 28 (3H, m), 3. 43～3. 55 (2H, m), 3. 65～3. 73 (1H, m), 3. 75～3. 84 (1H, m), 4. 65 (1H, bs), 5. 03 (2H, s), 6. 96 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 15 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 59 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 81 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 01 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 11 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 48 (1H, s), 8. 80 (1H, s), 9. 30 (2H, s), 9. 33 (1H, s), 9. 51 (2H, s)。

実施例 12と同様にして以下の実施例 13乃至22の化合物を得た。

#### 実施例 13

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]オキサミド 二塩酸塩

原料化合物：N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]オキサミド 二塩酸塩

質量分析量 ( $m/z$ ) : 487 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.61~1.75 (2H, m), 1.95~2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.43~3.54 (2H, m), 3.45~3.75 (1H, m), 3.75~3.82 (1H, m), 4.61 (1H, bs), 5.08 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.90 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.10~8.15 (2H, m), 8.46 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.24 (2H, s), 8.27 (1H, s), 9.50 (2H, s)。

#### 実施例 14

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N-[(7-アミノ-2-ナフチル) メチル] シクロプロパンカルボキサミド 二塩酸塩

原料化合物 : N-[(7-アミノ-2-ナフチル) メチル] -N-[4-[(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 484 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 0.64~0.68 (2H, m), 0.84~0.89 (2H, m), 1.37~1.39 (1H, m), 1.68~1.75 (2H, m), 2.00~2.09 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.45~3.49 (2H, m), 3.69~3.80 (2H, m), 4.61~4.67 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.98 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.80~7.83 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.47 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.22~9.30 (



3 H, m), 9.49 (2 H, s)。

#### 実施例 15

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]  
-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]ベンズアミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]ベンズアミド 二塩酸塩

質量分析値 (m/z): 520 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.51~1.61 (2 H, m), 1.87~1.99 (2 H, m), 2.26 (3 H, m), 3.02~3.08 (2 H, m), 3.62~3.71 (2 H, m), 4.52~4.59 (1 H, m), 5.27 (2 H, s), 6.79 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.02 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.13 (1 H, s), 7.23~7.35 (4 H, m), 7.69 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.97 (1 H, s), 8.03 (1 H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1 H, d, J=8.6 Hz), 8.52 (1 H, s), 8.74 (1 H, s), 9.27 (3 H, s), 9.50 (2 H, s)。

#### 実施例 16

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]  
-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]エタンカルボキサミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]エタンカルボキサミド 二塩酸塩

質量分析値 (m/z): 472 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 0.99 (3 H, t, J=9.3 Hz), 1.64~1.80 (2 H, m), 1.94~2.14 (4 H, m), 2.28 (3 H, s), 3.02~3.09 (2 H, m), 3.62~3.80 (2 H, m), 4.60~4.64 (1 H, m), 5.0

3 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.78~7.86 (2H, m), 8.00 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.48 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.30 (3H, s), 9.51 (2H, s)。

#### 実施例 17

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]シクロヘキサンカルボキサミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]シクロヘキサンカルボキサミド 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ): 526 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 0.90~0.93 (2H, m), 1.13~1.16 (1H, m), 1.43~1.46 (2H, m), 1.50~1.53 (1H, m), 1.64~1.70 (6H, m), 2.00~2.10 (2H, m), 2.10~2.21 (1H, m), 2.28 (3H, s), 3.45~3.49 (2H, m), 3.69~3.80 (2H, m), 4.64~4.68 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.97 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.79~7.83 (2H, m), 8.01 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.47 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.30 (3H, s), 9.51 (2H, s)。

#### 実施例 18

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-1-ナフトレンカルボキサミド 二塩酸塩原料化合物: N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-

N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -1-ナフタレンカルボキ  
サミド 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 570 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.42~  
1.55 (2H, m), 1.78~1.89 (2H, m), 2.27 (3H, s  
, 3.37~3.42 (2H, m), 3.57~3.65 (2H, m), 4.  
38~4.44 (1H, m), 5.39 (2H, s), 6.59 (2H, d,  $J$   
=8.8 Hz), 6.95 (2H, d,  $J$ =8.3 Hz), 7.34 (1H, t  
,  $J$ =7.8 Hz), 7.43 (1H, d,  $J$ =6.8 Hz), 7.53 (1H  
, t,  $J$ =7.3 Hz), 7.62 (1H, t,  $J$ =7.3 Hz), 7.79~  
7.89 (4H, m), 8.04~8.17 (4H, m), 8.53 (1H, s  
, 8.61 (1H, s), 9.17 (3H, s), 9.48 (2H, s)。

#### 実施例 19

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -2-フルオロベンズアミド  
二塩酸塩

原料化合物 : N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -2-フルオロベンズアミド 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 538 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.52~  
1.62 (2H, m), 1.86~1.94 (2H, m), 2.25 (3H, s  
, 3.40~3.45 (2H, m), 3.65~3.73 (2H, m), 4.  
46~4.56 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.75 (2H, d,  $J$   
=8.6 Hz), 6.99 (2H, d,  $J$ =8.6 Hz), 7.05 (1H, t  
,  $J$ =8.5 Hz), 7.11 (1H, t,  $J$ =7.3 Hz), 7.30~7.  
32 (1H, m), 7.69 (1H, d,  $J$ =7.9 Hz), 7.83 (1H,  
d,  $J$ =8.6 Hz), 7.96 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J$ =8.  
6 Hz), 8.13 (1H, d,  $J$ =8.5 Hz), 8.50 (1H, s), 8

. 7 6 (1H, s), 9. 3 1 (3H, s), 9. 5 3 (2H, s)。

#### 実施例 2 0

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -3-メトキシベンズアミド  
二塩酸塩

原料化合物: N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -3-メキシベンズアミド 二塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 5 4 9 (M-2HCl+1) +

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1. 5 7 ~  
1. 6 8 (2H, m), 1. 9 0 ~ 1. 9 8 (2H, m), 2. 2 5 (3H, s  
) , 3. 4 1 ~ 3. 4 8 (2H, m), 3. 6 3 (3H, s), 3. 7 0 ~ 3.  
7 8 (2H, m), 4. 5 4 ~ 4. 5 8 (1H, m), 5. 2 6 (2H, s),  
6. 8 0 (2H, d, J=9. 2 Hz), 6. 8 5 ~ 6. 9 4 (3H, m), 7  
. 0 5 (2H, d, J=7. 9 Hz), 7. 1 6 (1H, t, J=7. 9 Hz)  
, 7. 6 8 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 8 1 (1H, d, J=7. 3 H  
z), 7. 9 7 (1H, s), 8. 0 3 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 1  
1 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 5 1 (1H, s), 8. 7 2 (1H, s  
) , 9. 2 4 (3H, s), 9. 4 9 (2H, s)。

#### 実施例 2 1

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] チオフェナミド 二塩酸塩

原料化合物: N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -2-チオフェナミド 二塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 5 2 6 (M-2HCl+1) +

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1. 6 4 ~  
1. 7 1 (2H, m), 1. 9 8 ~ 2. 0 8 (2H, m), 2. 2 9 (3H, s  
) , 3. 4 2 ~ 3. 5 8 (2H, m), 3. 7 1 ~ 3. 8 2 (2H, m), 4.  
6 2 ~ 4. 7 2 (1H, m), 5. 2 0 (2H, s), 6. 7 6 (1H, d, J

= 3. 1 Hz), 6. 93 (1H, t, J=4. 9 Hz), 6. 99 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 17 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 65 (1H, d, J=10. 4 Hz), 7. 69 (1H, d, J=4. 3 Hz), 7. 83 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 95 (1H, s), 8. 03 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 11 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 51 (1H, s), 8. 85 (1H, s), 9. 37 (3H, s), 9. 52 (2H, s)。

## 実施例 22

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -3-ピリジンカルボキサミド 三塩酸塩

原料化合物: N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -2-ピリジンカルボキサミド 三塩酸塩

質量分析値 (m/z): 521 (M-3HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1. 56~1. 64 (2H, m), 1. 91~1. 99 (2H, m), 2. 27 (3H, s), 3. 41~3. 52 (2H, m), 3. 64~3. 80 (2H, m), 4. 52~4. 58 (1H, m), 5. 30 (2H, s), 6. 83 (2H, d, J=7. 9 Hz), 7. 14 (2H, d, J=7. 9 Hz), 7. 28~7. 31 (2H, m), 7. 61~7. 66 (1H, m), 7. 72 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 86 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 00 (1H, s), 8. 04 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 12 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 58 (1H, s), 8. 74~8. 79 (1H, m), 8. 92 (1H, s), 9. 45 (4H, s), 9. 62 (2H, s)。

## 実施例 23

参考例 4 で得たエチル N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] オキサメート 325 mg をジクロロメタン 2 ml 及びエタノール 5 ml の混合液

に溶解した。この溶液を攪拌下 $-20^{\circ}\text{C}$ に冷却し塩化水素を導入し飽和させた。この反応液を $5^{\circ}\text{C}$ で2日間攪拌した後留去した。得られた残渣をエタノール5 mlに溶解し、酢酸アンモニウム224 mgを加えた後、 $5^{\circ}\text{C}$ で3日間、室温で1日間攪拌した。この反応液を留去し得られた残渣をODS (YMC-GEL ODS-A 120-230/70) カラムクロマトグラフィーで精製した。メタノールで溶出される画分よりエチル N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]オキサメートの粗精製物を得た。得られたエチル N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]オキサメートの粗精製物236 mgをエタノール5 mlに溶解し、エチルアセトイミデート塩酸塩123 mgとトリエチルアミン156 mgを加え室温で15時間攪拌した。反応液を留去し得られた残渣をメタノール：水(5：95)を溶出溶媒とするODS (YMC-GEL ODS-A 120-230/70) カラムクロマトグラフィーにて精製した。1N塩酸を少量加えた後凍結乾燥しエチル N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]オキサメート 二塩酸塩194 mgを得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 516 ( $M-2\text{HCl}+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 0.89 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.60~1.73 (2H, m), 1.94~2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.42~3.55 (2H, m), 3.64~3.72 (1H, m), 3.72~3.81 (1H, m), 3.99 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.62~4.68 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.97 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.13 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 8.05 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.49 (1H, s), 8.76 (1H, bs), 9.22~9.33 (3H, m), 9.50 (2H, s)。

## 実施例 2 4

1 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル]  
- 1 - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] - 3 - エチルウレア 二塩酸  
塩

原料化合物: 1 - [4 - [(1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル)  
オキシ] フェニル] - 1 - [(7 - シアノ - 2 - ナフチル) メチル] - 3 - エチ  
ルウレア

質量分析値 ( $m/z$ ): 487 ( $M - 2HCl + 1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 0.99 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.61~1.73 (2H, m), 1.95~2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.01~3.13 (2H, m), 3.45~3.59 (2H, m), 3.64~3.84 (2H, m), 4.58~4.65 (1H, m), 4.97 (2H, s), 5.73 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.75~7.86 (2H, m), 8.00 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.46 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.23~9.40 (3H, m), 9.51 (2H, s)。

## 実施例 2 5

エチル 3 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] ウレイド - 1 - アセテート 二塩酸塩

原料化合物: エチル 3 - [4 - [(1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - [(7 - シアノ - 2 - ナフチル) メチル] ウレイド - 1 - アセテート

質量分析値 ( $m/z$ ): 545 ( $M - 2HCl + 1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.21 (3H, t,  $J=6.7$  Hz), 1.52~1.67 (2H, m), 1.95~2

. 06 (2H, m), 2. 28 (3H, s), 3. 44~3. 58 (2H, m),  
3. 65~3. 83 (4H, m), 4. 10 (2H, q, J=6. 7 Hz),  
4. 60~4. 66 (1H, m), 4. 99 (2H, s), 6. 12 (1H, t,  
J=5. 8 Hz), 6. 96 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 13 (2H,  
d, J=9. 2 Hz), 7. 63 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 81 (1H,  
d, J=8. 6 Hz), 7. 83 (1H, s), 8. 01 (1H, d, J=8. 6 Hz),  
8. 11 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 43 (1H, s), 8. 82 (1H, s),  
8. 28 (2H, s), 9. 33 (1H, s), 9. 50 (2H, s)。

#### 実施例 26

エチル N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミノ-2-ナフチル) メチル] カルバメート 二塩酸塩

原料化合物: エチル N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] カルバメート

質量分析値 (m/z): 488 (M-2HCl+1) \*

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1. 16 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 61~1. 77 (2H, m), 1. 95~2. 06 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 3. 43~3. 57 (2H, m), 3. 65~3. 75 (1H, m), 3. 75~3. 83 (1H, m), 4. 12 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 58~4. 65 (1H, m), 5. 03 (2H, s), 6. 91 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 15 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 60 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 82 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 86 (1H, s), 8. 03 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 11 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 50 (1H, s), 8. 81 (1H, s), 9. 33 (2H, s), 9. 35 (1H, s), 9. 53 (2H, s)。



## 実施例 27

1- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-1- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -3-エチルチオウレア 二  
塩酸塩

原料化合物: 1- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)  
オキシ] フェニル] -1- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -3-エチ  
ルチオウレア

質量分析値 ( $m/z$ ): 503 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.60 (3H, t), 1.61~1.76 (2H, m), 1.94~2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.40~3.55 (4H, m), 3.64~3.74 (1H, m), 3.74~3.83 (1H, m), 6.97 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.01 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 7.88 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.46 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.28 (2H, s), 9.34 (1H, s), 9.50 (2H, s)。

## 実施例 28

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] エタンスルホンアミド 二塩  
酸塩

原料化合物: N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)  
オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] エタンスル  
ホンアミド

質量分析値 ( $m/z$ ): 508 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.59~1.73 (2H, m), 1.93~2

. 03 (2H, m), 2. 27 (3H, s), 3. 26 (2H, q, J=7. 3 Hz), 3. 43~3. 54 (2H, m), 3. 63~3. 71 (1H, m), 3. 71~3. 80 (1H, m), 4. 58~4. 64 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 6. 91 (2H, d, J=9. 2 Hz), 7. 33 (2H, d, J=9. 2 Hz), 7. 65 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 81 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 90 (1H, s), 8. 01 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 09 (1H, d, J=9. 2 Hz), 8. 47 (1H, s), 8. 74 (1H, s), 9. 26 (2H, s), 9. 28 (1H, s), 9. 50 (2H, s)。

#### 実施例 29

実施例 23 で得たエチル N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] オキサメート 100 mg を濃塩酸 20 ml に溶解し 5℃ で 9 日間放置した。反応液を留去し得られた残渣をメタノール：水 (3：97) を容出溶媒とする ODS (YMC-GEL ODS-A 120-230/70) カラムクロマトグラフィーにて精製した。1N 塩酸を少量加えた後凍結乾燥し N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] オキサミックアシッド 二塩酸塩 23 mg を得た。

質量分析値 (m/z) : 488 (M-2HCl+1) +

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) δ : 1. 60~1. 75 (2H, m), 1. 94~2. 04 (2H, m), 2. 27 (3H, s), 3. 40~3. 52 (2H, m), 3. 64~3. 81 (2H, m), 4. 57~4. 65 (1H, m), 5. 09 (2H, s), 6. 94 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 16 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 56 (1H, d, J=9. 2 Hz), 7. 82 (1H, d, J=9. 2 Hz), 7. 89 (1H, s), 8. 04 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 12 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 46 (1H, s), 8. 72 (1H, s), 9. 17~9. 30 (3H, m), 9. 46 (2H, s), 14. 0 (1H, bs)。

## 実施例 30

実施例 25 で得たエチル 3- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -3- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] ウレイド-1-アセテート 二塩酸塩 109 mg を 1N 塩酸 20 ml に溶解し 10 分間還流した。反応液を留去し得られた残渣をメタノール：水 (5 : 95) を溶出溶媒とする ODS (YMC-GEL ODS-A 120-230/70) カラムクロマトグラフィーにて精製した。1N 塩酸を少量加えた後凍結乾燥し 3- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -3- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] ウレイド-1-アセティックアシッド 二塩酸塩 74 mg を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 517 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)  $\delta$  : 1.62 ~ 1.78 (2H, m), 1.93 ~ 2.08 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.40 ~ 3.85 (6H, m), 4.58 ~ 4.68 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.84 (1H, s), 9.31 (2H, s), 9.35 (1H, s), 9.51 (2H, s)。

実施例 23 と同様にして以下の化合物を得た。

## 実施例 31

7- [[4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタミジン 三塩酸塩

原料化合物 : 7- [[4- [(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] アニリノ] メチル] -2-ナフタレンカルボニトリル

質量分析値 ( $m/z$ ) : 416 ( $M-3HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)  $\delta$  : 1.60 ~

1. 73 (2H, m), 1. 88~1. 99 (2H, m), 2. 27 (3H, s), 3. 42~3. 55 (2H, m), 3. 63~3. 77 (2H, m), 4. 35~4. 42 (1H, m), 4. 45 (2H, d, J=6. 1 Hz), 6. 16 (1H, d, J=6. 1 Hz), 6. 55 (2H, d, J=8. 5 Hz), 6. 75 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 74 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 79 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 99 (1H, s), 8. 03 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 11 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 43 (1H, s), 9. 0~9. 6 (8H, br)。

### 実施例 32

参考例 19 で得た N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル-N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル]-2-メトキシベンズアミド 80 mg を, エタノール 5 ml に溶解した。この溶液を攪拌下-70℃に冷却し, 塩化水素を導入し飽和させた。この反応液を 5℃で 16 時間攪拌した後留去した。得られた残渣をエタノール 5 ml に溶解し, 酢酸アンモニウム 52 mg を加え, 室温で 3 日間攪拌した。この反応液を留去し, 得られた残渣を, メタノール:水 (100:0) を溶出溶媒とする ODS (YMC-GE L ODS-A RO-230/70) カラムクロマトグラフィーにて精製し, 1N 塩酸を少量加えた後, 凍結乾燥し, N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル]-N- [[ (4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-2-メトキシベンズアミド二塩酸塩 80 mg を得た。

質量分析値 (m/z) : 509 (M-2HCl+1) +

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) δ: 1. 62~1. 74 (2H, m), 1. 90~2. 00 (2H, m), 2. 87~3. 00 (2H, m), 3. 02~3. 14 (2H, m), 3. 81 (3H, s), 4. 41~4. 50 (1H, m), 5. 22 (2H, s), 6. 69 (2H, d, J=9. 2 Hz), 6. 83 (2H, d, J=8. 6 Hz), 6. 95 (2H, d, J=9. 2 Hz), 7. 20~7. 24 (1H, m), 7. 27 (1H, d, J=7. 9 Hz), 7. 73~7. 75 (1H, m), 7. 84 (1H, d, J

= 8.6 Hz), 7.99 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.50 (1H, s), 9.10 (1H, brs), 9.20 (1H, brs), 9.36 (2H, s), 9.57 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 33 の化合物を得た。

### 実施例 33

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-2-メトキシベンズアミド  
二塩酸塩

原料化合物: N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[[4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-2-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

質量分析値 (m/z): 550 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) δ: 1.44~1.62 (2H, m), 1.82~1.86 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.40~3.46 (2H, m), 3.63~3.79 (2H, m), 3.70 (3H, m), 4.46~4.50 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.69 (2H, d, J=9.2 Hz), 6.83 (2H, d, J=7.9 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (1H, t, J=8.6 Hz), 7.27 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.99 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.52 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.41 (3H, s), 9.60 (2H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 34 の化合物を得た。

### 実施例 34

N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[[4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-4-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)

オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -4-メトキシベンズアミド

質量分析値 ( $m/z$ ) : 509 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.70~1.81 (2H, m), 1.96~2.07 (2H, m), 2.96~3.00 (2H, m), 3.07~3.18 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.48~4.56 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.79 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=6.7$  Hz), 7.95 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.54 (1H, s), 9.24 (1H, brs), 9.33 (1H, brs), 9.41 (2H, s), 9.58 (2H, s)

実施例12と同様にして以下の実施例35の化合物を得た。

#### 実施例35

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -4-メトキシベンズアミド  
二塩酸塩

原料化合物 : N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N-[4-(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -4-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 550 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.55~1.68 (2H, m), 1.86~2.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.41~3.49 (2H, m), 3.66~3.78 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.54~4.60 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.79 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.68 (1H, t,  $J=10.4$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=$

8.5 Hz), 7.95 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.52 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.37 (3H, s), 9.55 (2H, s)

実施例 3 2 と同様にして以下の実施例 3 6 の化合物を得た。

#### 実施例 3 6

N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-4-ピリジンカルボキサミド 三塩酸塩

原料化合物: N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-4-ピリジンカルボキサミド

質量分析値 (m/z): 480 (M-3HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) δ: 1.68~1.78 (2H, m), 1.92~2.01 (2H, m), 2.84~3.00 (2H, m), 3.02~3.18 (2H, m), 4.44~4.57 (1H, m), 5.30 (2H, s), 6.80 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.85~7.87 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.60 (1H, s), 8.78 (2H, brs), 9.28 (2H, brs), 9.37 (1H, brs), 9.44 (2H, s), 9.62 (2H, s)

実施例 1 2 と同様にして以下の実施例 3 7 の化合物を得た。

#### 実施例 3 7

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-4-ピリジンカルボキサミド 三塩酸塩

原料化合物: N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-4-ピリジンカルボキサミド 三塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 521 ( $M-3HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.55~1.62 (2H, m), 1.92~2.02 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.40~3.50 (2H, m), 3.64~3.81 (2H, m), 4.54~4.57 (1H, m), 5.31 (2H, s), 6.81 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.00 (2H, br), 8.06 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.63 (1H, s), 8.46 (2H, br), 8.85 (1H, s), 9.50 (3H, s), 9.68 (2H, s)

実施例32と同様にして以下の実施例38の化合物を得た。

#### 実施例38

N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-2-ピリジンカルボキサミド 三塩酸塩

原料化合物 : N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-2-ピリジンカルボキサミド

質量分析値 ( $m/z$ ) : 480 ( $M-3HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.62~1.78 (2H, m), 1.89~2.05 (2H, m), 2.88~3.00 (2H, m), 3.04~3.16 (2H, m), 4.00~4.10 (1H, m), 5.28 (2H, s), 6.75 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.32~7.41 (1H, m), 7.56~7.64 (1H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.80~7.89 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.05~8.09 (1H, m), 8.09 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.43 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.12 (2H, br s), 9.26 (3H, br s), 9.38 (2H, s), 9.57 (2H, s)



)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 39 の化合物を得た。

### 実施例 39

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -2-ピリジンカルボキサミ  
ド 三塩酸塩

原料化合物: N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -2-ピリジンカルボキサミド 三塩酸  
塩

質量分析値 ( $m/z$ ): 521 ( $M-3HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)  $\delta$ : 1.52 ~  
1.64 (2H, m), 1.86 ~ 1.97 (2H, m), 2.25 (3H, s),  
3.36 ~ 3.48 (2H, m), 3.60 ~ 3.79 (2H, m), 4.  
46 ~ 4.52 (1H, m), 5.27 (2H, s), 6.67 ~ 6.75 (2  
H, br), 6.91 ~ 7.00 (2H, m), 7.22 ~ 7.28 (1H, b  
r), 7.51 ~ 7.58 (1H, br), 7.72 (1H, d,  $J=8.5$  Hz),  
7.76 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.95 (1H, s), 8.0  
2 ~ 8.04 (1H, br), 8.09 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.3  
6 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.28 (3  
H, s), 9.50 (2H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 40 の化合物を得た。

### 実施例 40

N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリ  
ジル) オキシ] フェニル] -2-メトキシアセトアミド 二塩酸塩

原料化合物: N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)  
オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -2-メト  
キシアセトアミド

質量分析値 ( $m/z$ ): 447 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.78~1.84 (2H, m), 2.01~2.10 (2H, m), 2.97~3.05 (2H, m), 3.10~3.19 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.57~4.62 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.86 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.48 (1H, s), 9.19 (1H, br s), 9.26 (1H, br s), 9.35 (2H, s), 9.54 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 41 の化合物を得た。

#### 実施例 41

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル]-2-メトキシアセトアニド  
二塩酸塩

原料化合物: N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-2-メトキシアセトアニド 二塩酸塩

質量分析値 (m/z): 488 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.60~1.78 (2H, m), 1.96~2.03 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.40~3.58 (2H, m), 3.60~3.75 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.60~4.68 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.46 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.33 (3H, s), 9.53 (2H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 42 の化合物を得た。

## 実施例 4 2

エチル N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]マロナメート 二塩酸塩 原料化合物: エチル N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]マロナメート 二塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 489 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.37 (3H, t, J=6.7 Hz), 1.74~1.83 (2H, m), 2.01~2.10 (2H, m), 2.96~3.03 (2H, m), 3.10~3.21 (2H, m), 3.30 (2H, s), 4.02 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.56~4.62 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.85 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.49 (1H, s), 9.20 (1H, brs), 9.29 (1H, brs), 9.39 (2H, s), 9.57 (2H, s)

実施例 1 2 と同様にして以下の実施例 4 3 の化合物を得た。

## 実施例 4 3

エチル N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]マロナメート 二塩酸塩。

原料化合物: エチル N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]マロナメート 二塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 530 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.14 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.60~1.75 (2H, m), 1.95~2.06 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.29 (2H, s), 3.38

~3.55 (2H, m), 3.64~3.83 (2H, m), 4.01 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.60~4.64 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.96 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.87 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.26 (3H, s), 9.50 (2H, s)

実施例32と同様にして以下の実施例44の化合物を得た。

#### 実施例44

エチル N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]スクシナメート 二塩酸塩

原料化合物: エチル N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スクシナメート 二塩酸塩

質量分析値 (m/z): 503 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)  $\delta$ : 1.18 (3H, t,  $J=6.7$  Hz), 1.78~1.84 (2H, m), 2.04~2.14 (2H, m), 2.34 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 2.56 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 2.94~3.06 (2H, m), 3.12~3.22 (2H, m), 4.06 (2H, q,  $J=6.7$  Hz), 4.56~4.64 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.98 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.83~7.85 (2H, m), 8.01 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.08~8.12 (1H, m), 8.48 (1H, s), 9.29 (1H, brs), 9.38 (1H, brs), 9.41 (2H, s), 9.58 (2H, s)

実施例12と同様にして以下の実施例45の化合物を得た。

#### 実施例45

エチル N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スクシナート 二塩酸塩。

原料化合物：エチル N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] スクシナメート 二塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 544 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ : 1.18 (3H, t, J=6.7 Hz), 1.61~1.76 (2H, m), 1.96~2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.55 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.43~3.55 (2H, m), 3.64~3.86 (2H, m), 4.06 (2H, q, J=6.7 Hz), 4.60~4.69 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=9.15 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.80~7.92 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.48 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.43 (3H, s), 9.59 (2H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 46 の化合物を得た。

#### 実施例 46

N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -2, 6-ジフルオロベンズアミド 二塩酸塩

原料化合物：N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -2, 6-ジフルオロベンズアミド 二塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 515 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ : 1.64~1.72 (2H, m), 1.91~2.00 (2H, m), 2.87~3.00 (2H, m), 3.02~3.17 (2H, m), 4.41~4.50 (1H,

m), 5. 27 (1H, s), 6. 79 (2H, d, J=8. 6 Hz), 6. 97~7. 03 (4H, m), 7. 35~7. 38 (1H, m), 7. 67 (1H, d, J=9. 8 Hz), 7. 86 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 93 (1H, s), 8. 10 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 14 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 47 (1H, s), 9. 08 (1H, brs), 9. 19 (1H, brs), 9. 34 (2H, s), 9. 55 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 47 の化合物を得た。

#### 実施例 47

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -2, 6-ジフルオロベンズ  
アミド 二塩酸塩

原料化合物: N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -2, 6-ジフルオロベンズアミド 二塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 556 (M-2HCl+1) +

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1. 54~1. 61 (2H, m), 1. 85~1. 96 (2H, m), 2. 28 (3H, s), 3. 38~3. 45 (2H, m), 3. 63~3. 73 (2H, m), 4. 50~4. 57 (1H, m), 5. 26 (2H, s), 6. 80 (2H, d, J=9. 2 Hz), 6. 97~7. 03 (4H, m), 7. 34~7. 38 (1H, m), 7. 67 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 84 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 93 (1H, s), 8. 09 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 14 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 46 (1H, s), 8. 75 (1H, s), 9. 28 (3H, s), 9. 52 (2H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 48 の化合物を得た。

#### 実施例 48

N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -2-ジメチルアミノアセトアミド 三塩酸塩

原料化合物：N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-2-ジメチルアミノアセトアミド

質量分析値 (m/z) : 460 (M-3HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ : 1.77~1.89 (2H, m), 2.01~2.14 (2H, m), 2.82 (6H, s), 2.96~3.08 (2H, m), 3.11~3.23 (2H, m), 3.97 (2H, s), 4.41~4.45 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.02 (2H, d, J=9.3Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 (1H, d, J=8.8Hz), 7.79 (1H, s), 7.94~7.96 (3H, m), 8.45 (1H, s), 9.43 (2H, brs), 9.49 (1H, brs), 9.99 (4H, s)

実施例12と同様にして以下の実施例49の化合物を得た。

#### 実施例49

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-2-ジメチルアミノアセトアミド 三塩酸塩

原料化合物：N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-2-ジメチルアミノアセトアミド 三塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 501 (M-3HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ : 1.64~1.73 (2H, m), 1.93~2.10 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.82 (6H, s), 3.46~3.61 (2H, m), 3.69~3.86 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.68~4.69 (1H, m), 5.24 (2H, s), 7.02 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43~7.55 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.93~7.95 (2H, m), 8.11~8.18 (1H, brs)

), 8.45 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.54 (1H, s), 10.03 (1H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 50 の化合物を得た。

#### 実施例 50

エチル N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]カルバモイル]-N-[N-[4-(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]カーボネート 二塩酸塩

原料化合物: エチル N-[N-[4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]カルバモイル]カーボネート

質量分析値 (m/z): 490 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) δ: 1.12 (3H, t, J=6.7 Hz), 1.74~1.82 (2H, m), 2.01~2.10 (2H, m), 2.98~3.03 (2H, m), 3.10~3.19 (2H, m), 4.01 (2H, q, J=6.7 Hz), 4.56~4.62 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.75 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.86 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.07 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.51 (1H, s), 8.89 (1H, s), 9.12 (1H, brs), 9.20 (1H, brs), 9.32 (2H, s), 9.51 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 51 の化合物を得た。

#### 実施例 51

エチル N-[N-[4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]カルバモイル]カーボネート 二塩酸塩

原料化合物: エチル N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]カルバモイル]-N-[N-[4-(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]カーボネート 二塩酸塩



質量分析値 ( $m/z$ ) : 531 ( $M - 2HCl + 1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.12 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.71~1.75 (2H, m), 1.94~2.08 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.48~3.54 (2H, m), 3.69~3.83 (2H, m), 4.01 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.60~4.68 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.45 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.97 (1H, s), 9.29 (3H, s), 9.52 (2H, s)

実施例32と同様にして以下の実施例52の化合物を得た。

#### 実施例52

N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]ベンゼンスルホンアミド 二塩酸塩

原料化合物 : N-[4-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]ベンゼンスルホンアミド

質量分析値 ( $m/z$ ) : 515 ( $M - 2HCl + 1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.68~1.80 (2H, m), 1.97~2.07 (2H, m), 2.93~3.06 (2H, m), 3.10~3.22 (2H, m), 4.50~4.57 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.84 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.64~7.72 (5H, m), 7.76 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.92 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.45 (1H, s), 9.04 (1H, brs), 9.11 (1H, brs), 9.28 (2H, s), 9.50 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 53 の化合物を得た。

### 実施例 53

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] ベンゼンスルホンアミド 二  
塩酸塩。

原料化合物: N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] ベンゼンスルホンアミド 二塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 556 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.58~  
1.70 (2H, m), 1.91~2.03 (2H, m), 2.27 (3H, s),  
3.42~3.49 (2H, m), 3.67~3.77 (2H, m), 4.  
58~4.61 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.84 (2H, d, J  
=9.2Hz), 6.98 (2H, d, J=8.5Hz), 7.64~7.76  
(6H, m), 7.82 (1H, d, J=10.4Hz), 7.92 (1H, s),  
8.01 (1H, d, J=8.6Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5  
Hz), 8.46 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.34 (3H, s),  
9.53 (2H, s)

実施例 23 と同様にして以下の実施例 54 の化合物を得た。

### 実施例 54

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] メタンスルホンアミド 二塩  
酸塩

原料化合物: N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)  
オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] メタンスル  
ホンアミド

質量分析値 (m/z) : 494 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.60~  
1.74 (2H, m), 1.94~2.03 (2H, m), 2.27 (3H, s)

), 3. 13 (3H, s), 3. 43~4. 55 (2H, m), 3. 63~3. 73 (1H, m), 3. 73~3. 80 (1H, m), 4. 60~4. 65 (1H, m), 5. 03 (2H, s), 6. 93 (2H, d, J=9. 2Hz), 7. 34 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 66 (1H, dd, J=8. 6, 1. 2Hz), 7. 81 (1H, dd, J=8. 6, 1. 8Hz), 7. 91 (1H, s), 8. 01 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 09 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 47 (1H, s), 8. 74 (1H, s), 9. 20~9. 11 (3H, m), 9. 48 (2H, s)

実施例23と同様にして以下の実施例55の化合物を得た。

#### 実施例55

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]ベンジルスルホンアミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]ベンジルスルホンアミド

質量分析値 (m/z): 570 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1. 61~1. 74 (2H, m), 1. 94~2. 04 (2H, m), 2. 27 (3H, s), 3. 42~3. 55 (2H, m), 3. 64~3. 80 (2H, m), 4. 58~4. 62 (1H, m), 4. 62 (2H, s), 4. 97 (2H, s), 6. 88 (2H, d, J=9. 2Hz), 7. 22 (2H, d, J=9. 2Hz), 7. 39~7. 51 (5H, m), 7. 62 (1H, dd, J=1. 2, 8. 6Hz), 7. 75 (1H, dd, J=1. 5, 8. 9Hz), 7. 89 (1H, s), 8. 00 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 09 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 45 (1H, s), 8. 72 (1H, bs), 9. 16~9. 29 (3H, m), 9. 47 (2H, bs)

実施例23と同様にして以下の実施例56の化合物を得た。

## 実施例 5 6

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] プロパンスルホンアミド 二  
塩酸塩

原料化合物: N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)  
オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] プロパンス  
ルホンアミド

質量分析値 (m/z) : 522 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.03 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.60~1.73 (2H, m), 1.74~1.85 (2H, m), 1.93~2.03 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.21~3.25 (2H, m), 3.42~3.56 (2H, m), 3.63~3.71 (1H, m), 3.75~3.82 (1H, m), 4.59~4.63 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.6, 1.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.5, 1.8 Hz), 7.89 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.48 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.28~9.38 (3H, m), 9.52 (2H, s)

実施例 3 2 と同様にして以下の実施例 5 7 の化合物を得た。

## 実施例 5 7

N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリ  
ジル) オキシ] フェニル] ブタンスルホンアミド 二塩酸塩

原料化合物: N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)  
オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] ブタンスル  
ホンアミド

質量分析値 (m/z) : 495 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 0.92 (

3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.41~1.46 (2 H, m), 1.70~1.82 (2 H, m), 2.03~2.06 (4 H, m), 2.92~3.04 (2 H, m), 3.10~3.20 (2 H, m), 3.24 (2 H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.52~4.60 (1 H, m), 5.06 (2 H, s), 6.91 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.65 (1 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.80 (1 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.89 (1 H, s), 8.01 (1 H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.09 (1 H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.46 (1 H, s), 9.02 (1 H, brs), 9.10 (1 H, brs), 9.27 (2 H, s), 9.49 (2 H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 58 の化合物を得た。

#### 実施例 58

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] ブタンスルホンアミド 二塩酸塩。

原料化合物 : N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] ブタンスルホンアミド 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 536 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)  $\delta$  : 0.92 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.41~1.46 (2 H, m), 1.62~1.78 (4 H, m), 1.91~2.01 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 3.24 (2 H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.58~4.62 (1 H, m), 5.06 (2 H, s), 6.91 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.65 (1 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.80 (1 H, d,  $J=6.7$  Hz), 7.90 (1 H, s), 8.01 (1 H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.09 (1 H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.46 (1 H, s), 7.12 (1 H, s), 9.22 (3 H, s), 9.47 (2 H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 59 の化合物を得た。

#### 実施例 59

N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]トリフルオロメタンスルホンアミド 二塩酸塩

原料化合物：N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]トリフルオロメタンスルホンアミド

質量分析値 (m/z) : 507 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ : 1.72~1.81 (2H, m), 1.97~2.08 (2H, m), 2.96~3.06 (2H, m), 3.09~3.20 (2H, m), 4.56~4.62 (1H, m), 5.25 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=9.2Hz), 7.29 (2H, d, J=9.2Hz), 7.61 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, d, J=8.5Hz), 7.91 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=7.9Hz), 8.11 (1H, d, J=9.2Hz), 8.51 (1H, s), 9.13 (1H, brs), 9.21 (1H, brs), 9.35 (2H, s), 9.54 (2H, s)

実施例12と同様にして以下の実施例60の化合物を得た。

#### 実施例60

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]トリフルオロメタンスルホンアミド 二塩酸塩

原料化合物：N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]トリフルオロメタンスルホンアミド 二塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 548 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ : 1.60~1.74 (2H, m), 1.92~2.05 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.44~3.50 (2H, m), 3.67~3.76 (2H, m), 4.63~4.65 (1H, m), 5.25 (2H, s), 6.95 (2H, d, J

= 9.2 Hz), 7.30 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.60 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.83 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.92 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.48 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.20 (3H, s), 9.47 (2H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 61 の化合物を得た。

#### 実施例 61

N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]イソプロパンスルホンアミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]イソプロパンスルホンアミド

質量分析値 (m/z): 481 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) δ: 1.35 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.69~1.80 (2H, m), 1.96~2.06 (2H, m), 2.94~3.06 (2H, m), 3.11~3.27 (3H, m), 4.50~4.57 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.44 (1H, s), 8.81 (1H, brs), 8.86 (1H, brs), 9.15 (2H, s), 9.45 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 62 の化合物を得た。

#### 実施例 62

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]イソプロパンスルホンアミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]イソプロパンスルホンアミド

(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] イソプロパンスルホンアミド 二塩酸塩  
質量分析値 ( $m/z$ ) : 522 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.35 (d, 6H,  $J=6.8$  Hz), 1.60~1.73 (2H, m), 1.92~2.01 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.03~3.10 (1H, m), 3.40~3.49 (2H, m), 3.67~3.76 (2H, m), 4.60~4.67 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.88 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.46 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.23 (3H, s), 9.58 (2H, s)

実施例23と同様にして以下の実施例63の化合物を得た。

#### 実施例63

エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] カルバメート 二塩酸塩

原料化合物 : エチル N-[N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] カルバメート

質量分析値 ( $m/z$ ) : 567 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.60~1.75 (2H, m), 1.95~2.03 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.41~3.57 (2H, m), 3.63~3.73 (1H, m), 3.73~3.82 (1H, m), 4.23 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.60~4.67 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.96 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.82 (1H,



d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.47 (1H, s), 8.81 (1H, bs), 9.23~9.40 (3H, m), 9.51 (2H, s), 11.52 (1H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 64 の化合物を得た。

#### 実施例 64

N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

質量分析値 ( $m/z$ ): 560 ( $M-2\text{HCl}+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)  $\delta$ : 1.71~1.82 (2H, m), 2.00~2.08 (2H, m), 2.91~3.03 (2H, m), 3.08~3.19 (2H, m), 4.51~4.60 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.86 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, s), 7.98 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.45 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, s), 9.22 (1H, brs), 9.29 (1H, brs), 9.38 (2H, s), 9.56 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 65 の化合物を得た。

#### 実施例 65

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -4-ニトロベンゼンスルホンアミド  
二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 601 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.63~1.68 (2H, m), 1.84~2.02 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.47~3.51 (2H, m), 3.66~3.79 (2H, m), 4.58~4.62 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.86 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.91 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.45~8.48 (3H, m), 8.82 (1H, s), 9.34 (3H, s), 9.54 (2H, s)

実施例 23 と同様にして以下の実施例 66 の化合物を得た。

実施例 66

エチル 4-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ]-フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ベンゾエート 二塩酸塩

原料化合物 : 4-[N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ベンゾイックアシッド

質量分析値 ( $m/z$ ) : 628 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.37 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.57~1.73 (2H, m), 1.92~2.02 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.40~3.50 (2H, m), 3.62~3.80 (2H, m), 4.39 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.55~4.62 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.85 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.66 (1H

, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=1.8, 9.2\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.18 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.13~9.27 (3H, m), 9.47 (2H, s)

実施例23と同様にして以下の実施例67の化合物を得た。

#### 実施例67

エチル 3-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]-フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]ベンゾエート 二塩酸塩

原料化合物: 3-[N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]ベンゾイックアシッド

質量分析値 ( $m/z$ ): 628 ( $M-2\text{HCl}+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.58~1.72 (2H, m), 1.93~2.02 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.41~3.52 (2H, m), 3.63~3.80 (2H, m), 4.36 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.56~4.63 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.86 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.78~7.86 (2H, m), 7.93 (1H, s), 7.99~8.03 (2H, m), 8.05~8.12 (2H, m), 8.30 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, s), 8.71 (1H, bs), 9.14~9.30 (3H, m), 9.47 (2H, s)

実施例23と同様にして以下の実施例68の化合物を得た。

#### 実施例68

メチル 2-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]-フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモ

イル] ベンゾエート 二塩酸塩

原料化合物：メチル 2- [N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-  
-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチ  
ル] スルファモイル] ベンゾエート

質量分析値 ( $m/z$ ) : 614 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.57~  
1.73 (2H, m), 1.91~2.02 (2H, m), 2.26 (3H, s),  
3.41~3.51 (2H, m), 3.63~3.80 (5H, m), 4.  
55~4.62 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.87 (2H, d,  $J$   
=9.2 Hz), 7.08 (2H, d,  $J$ =9.2 Hz), 7.60~7.71  
(4H, m), 7.75~7.84 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.  
02 (1H, d,  $J$ =8.5 Hz), 8.10 (1H, d,  $J$ =8.5 Hz),  
8.45 (1H, s), 8.72 (1H, bs), 9.12~9.20 (3H,  
m), 9.48 (2H, bs)

実施例 23 と同様にして以下の実施例 69 の化合物を得た。

#### 実施例 69

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファミド 二塩酸塩

原料化合物：t-ブチル N- [N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-  
4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル)  
メチル] スルファモイル] カルバメート

質量分析値 ( $m/z$ ) : 495 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.59~  
1.74 (2H, m), 1.93~2.03 (2H, m), 2.27 (3H, s),  
3.43~3.57 (2H, m), 3.63~3.71 (1H, m), 3.  
73~3.81 (1H, m), 4.56~4.63 (1H, m), 4.90 (2  
H, s), 6.89 (2H, d,  $J$ =9.2 Hz), 7.20 (2H, s), 7.  
27 (2H, d,  $J$ =9.2 Hz), 7.71 (1H, d,  $J$ =7.6 Hz)

, 7.80 (1H, dd,  $J=1.8, 8.6$  Hz), 7.92 (1H, s),  
7.99 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J=8.6$  Hz),  
8.44 (1H, s), 8.80 (1H, bs), 9.24~9.37 (3H, m), 9.51 (2H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 70 の化合物を得た。

#### 実施例 70

エチル [N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]スルファモイル]アセテート 二塩酸塩

原料化合物: エチル [N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]アセテート

質量分析値 ( $m/z$ ): 525 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.74~1.82 (2H, m), 1.97~2.09 (2H, m), 2.97~3.04 (2H, m), 3.10~3.21 (2H, m), 3.23 (2H, q,  $J=6.7$  Hz), 4.43 (2H, s), 4.51~4.62 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.46 (1H, s), 8.98 (1H, brs), 9.05 (1H, brs), 9.25 (2H, s), 9.48 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 71 の化合物を得た。

#### 実施例 71

エチル [N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]アセテート 二塩酸塩

原料化合物: エチル [N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N

－ [4－ [(4－ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] アセテート  
二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 566 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.25 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.61~1.74 (2H, m), 1.94~2.04 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.43~3.51 (2H, m), 3.64~3.78 (2H, m), 4.23 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.43 (2H, s), 4.59~4.65 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.92 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.45 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.12 (3H, s), 9.43 (2H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 72 の化合物を得た。

実施例 72

エチル 3－ [N－ [(7－アミジノ－2－ナフチル) メチル] －N－ [4－ [(4－ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] プロピオネート 二塩酸塩

原料化合物 : エチル 3－ [N－ [4－ [(1-*t*-ブトキシカルボニル－4－ピペリジル) オキシ] フェニル] －N－ [(7－シアノ－2－ナフチル) メチル] スルファモイル] プロピオネート 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 539 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.20 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.72~1.84 (2H, m), 1.99~2.13 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.97~3.10 (2H, m), 3.12~3.22 (2H, m), 3.53 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.11 (2H, q,  $J=6.7$  Hz), 4.56~4.62 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)

, 7.35 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.89 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.43 (1H, s), 9.12 (1H, br s), 9.21 (1H, br s), 9.33 (2H, s), 9.52 (2H, s)

実施例12と同様にして以下の実施例73の化合物を得た。

#### 実施例73

エチル 3- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] プロピオネート 二塩酸塩

原料化合物: エチル 3- [N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] プロピオネート 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ): 580 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.20 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.58~1.73 (2H, m), 1.94~2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.82 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.47~3.49 (2H, m), 3.53 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.68~3.75 (2H, m), 4.11 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.58~4.64 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.45 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.16 (3H, s), 9.45 (2H, s)

実施例30と同様にして以下の実施例74の化合物を得た。

#### 実施例74

4- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェ

ニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ベン  
ゾイックアシッド 二塩酸塩

原料化合物: エチル 4- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペ  
リジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル]  
スルファモイル] ベンゾエート 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ): 600 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.57~  
1.72 (2H, m), 1.91~2.02 (2H, m), 2.26 (3H, s),  
3.40~3.51 (2H, m), 3.62~3.80 (2H, m), 4.  
55~4.62 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.85 (2H, d,  $J$   
=9.2 Hz), 7.00 (2H, d,  $J$ =9.2 Hz), 7.67 (1H, d,  
 $J$ =9.5 Hz), 7.77~7.85 (3H, m), 7.92 (1H, s),  
8.02 (1H, d,  $J$ =8.6 Hz), 8.09 (1H, d,  $J$ =8.5 Hz),  
8.16 (2H, d,  $J$ =8.6 Hz), 8.45 (1H, s), 8.7  
4 (1H, s), 9.18~9.34 (3H, m), 9.49 (2H, s), 1  
3.53 (1H, bs)

実施例30と同様にして以下の実施例75の化合物を得た。

#### 実施例75

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイルアセティック  
アシッド 二塩酸塩

原料化合物: エチル N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)  
) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スル  
ファモイルアセテート 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ): 538 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.61~  
1.75 (2H, m), 1.92~2.04 (2H, m), 2.27 (3H, s),  
3.47~3.52 (2H, m), 3.68~3.78 (2H, m), 4.



3.0 (2H, s), 4.58~4.64 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.48 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.33 (3H, s), 9.52 (2H, s)。

#### 実施例 76

参考例 38 で得た N- [4- (1- t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -4-ニトロベンゼンスルホンアミド 450 mg を酢酸エチル 10 ml に溶解し塩化第二スズ・二水和物 1.6 g を加え 5 時間加熱還流した。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生じた沈澱をセライトを用い濾過した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥後留去した。得られた粗 N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -4-アミノベンゼンスルホンアミド をエタノール 5 ml 及びクロロホルム 5 ml の混合液に溶解した。この溶液を攪拌下 -70°C に冷却し、塩化水素を導入し飽和させ、室温で 2 日間攪拌した後留去した。得られた残渣をエタノール 5 ml に溶解し、酢酸アンモニウム 1.0 g を加え室温で 4 日間攪拌した。反応液を留去し得られた残渣をメタノール：水 (100:0) を溶出溶媒とする ODS (YMC-GEL ODS-A 120-230/70) カラムクロマトグラフィーにて精製し 1N 塩酸を少量加えた後凍結乾燥し、N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -4-アミノベンゼンスルホンアミド 三塩酸塩 109 mg を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 530 ( $M-3HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)  $\delta$  : 1.71~1.80 (2H, m), 1.98~2.06 (2H, m), 2.91~3.02 (2H, m), 3.10~3.21 (2H, m), 4.51~4.57 (1H,

m), 4. 88 (2H, s), 6. 69 (2H, d, J=9. 15 Hz), 6. 83 (2H, d, J=9. 2 Hz), 6. 99 (2H, d, J=9. 2 Hz), 7. 32 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 66 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 79 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 90 (1H, s), 7. 92 (1H, d, J=8. 5 Hz), 8. 07 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 43 (1H, s), 9. 10 (1H, br s), 9. 19 (1H, br s), 9. 32 (2H, s), 9. 51 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 77 の化合物を得た。

#### 実施例 77

N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -4-アミノベンゼンスルホンアミド 三塩酸塩

原料化合物: N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -4-アミノベンゼンスルホンアミド 三塩酸塩

質量分析値 (m/z): 571 (M-3HCl+1) +

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1. 57~1. 72 (2H, m), 1. 91~2. 02 (2H, m), 2. 28 (3H, s), 3. 40~3. 53 (2H, m), 3. 66~3. 76 (2H, m), 4. 20~4. 25 (2H, br), 4. 52~4. 61 (1H, m), 4. 87 (2H, s), 6. 65 (2H, d, J=8. 8 Hz), 6. 83 (2H, d, J=8. 8 Hz), 6. 99 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 30 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 66 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 79 (1H, d, J=10. 3 Hz), 7. 91 (1H, s), 7. 98 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 07 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 43 (1H, s), 8. 76 (1H, s), 9. 27 (3H, s), 9. 49 (2H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 78 の化合物を得た。

#### 実施例 78

N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N'-メチル-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]スルファミド 二塩酸塩

原料化合物: t-ブチル N-[N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]-N-メチルカルバメート

質量分析値 (m/z): 468 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.70~1.82 (2H, m), 1.96~2.08 (2H, m), 2.67 (3H, d, J=4.9 Hz), 2.93~3.06 (2H, m), 3.11~3.21 (2H, m), 4.49~4.59 (1H, m), 4.96 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.38~7.46 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.43 (1H, s), 8.90~9.13 (2H, m), 9.23 (2H, s), 9.48 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 79 の化合物を得た。

#### 実施例 79

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N'-メチルスルファミド 二塩酸塩

原料化合物: N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N'-メチル-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]スルファミド 二塩酸塩

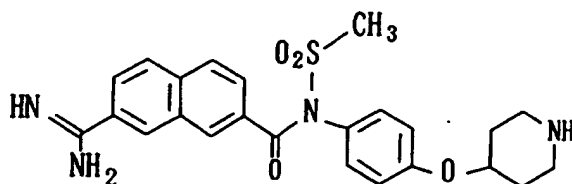
質量分析値 (m/z): 509 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.59~1.73 (2H, m), 1.92~2.03 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.67 (3H, d, J=4.9 Hz), 3.41~3.55 (2H, m), 3.63~3.72 (1H, m), 3.72~3.81 (1H, m), 4.5

6.3 (1H, m), 4.96 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.39~7.46 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.5, 8.8 Hz), 7.89 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.45 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.23~9.40 (3H, m), 9.52 (2H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 80 の化合物を得た。

#### 実施例 80



7-アミジノ-N-メチルスルホニル-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-2-ナフタレンカルボキサミド 二塩酸塩

原料化合物：N-[4-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-7-シアノ-N-メチルスルホニル-2-ナフタレンカルボキサミド

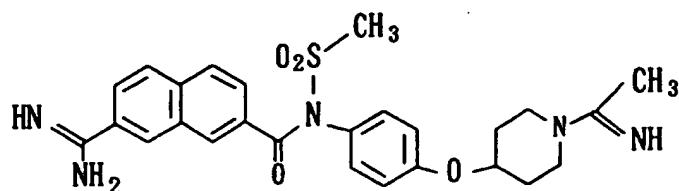
質量分析値 (m/z) : 467 (M-2HCl+1) +

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ : 1.65~1.77 (2H, m), 1.84~2.06 (2H, m), 2.92~3.04 (2H, m), 3.09~3.20 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.51~4.61 (1H, m), 6.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 7.87 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.71~8.92 (2H, m), 9.20 (2H, s)

), 9.51 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 81 の化合物を得た。

#### 実施例 81



N- [4- [ (1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]  
-7-アミジノ-N-メチルスルホニル-2-ナフタレンカルボキサミド 二塩  
酸塩

原料化合物 : 7-アミジノ-N-メチルスルホニル-N- [4- [ (4-ピペ  
リジル) オキシ] フェニル] -2-ナフタレンカルボキサミド 二塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 508 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ : 1.55 ~  
1.70 (2H, m), 1.89 ~ 2.00 (2H, m), 2.26 (3H, s  
, 3.40 ~ 3.50 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.62 ~ 3.  
69 (1H, m), 3.69 ~ 3.78 (1H, m), 4.57 ~ 4.67 (1  
H, m), 6.91 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.42 (2H, d, J=  
9.2 Hz), 7.72 (1H, dd, J=1.5, 8.9 Hz), 7.89 (  
1H, dd, J=1.8, 8.5 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.6 Hz  
, 8.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.34 (1H, s), 8.51  
(1H, s), 8.65 ~ 8.74 (1H, m), 9.17 ~ 9.31 (3H,  
m), 9.54 (2H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 82 の化合物を得た。

#### 実施例 82

エチル N- [N- [ (7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [ (4  
-ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] -N-メチルカルバメート

## 二塩酸塩

原料化合物： エチル N- [N- [4- (1- t- ブトキシカルボニル- 4- ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7- シアノ- 2- ナフチル) メチル] スルファモイル] -N- メチルカルバメート

質量分析値 (m/z) : 540 (M-2HCl+1) +

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.70~1.82 (2H, m), 1.96~2.10 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.94~3.08 (2H, m), 3.10~3.21 (2H, m), 4.36 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.55~4.63 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.22 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.47 (1H, s), 8.90~9.32 (3H, m), 9.49 (3H, s)

## 実施例 83

エチル N- [N- [4- [(1- アセトイミドイル- 4- ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7- アミジノ- 2- ナフチル) メチル] スルファモイル] -N- メチルカルバメート 二塩酸塩

原料化合物： エチル N- [N- [(7- アミジノ- 2- ナフチル) メチル] -N- [4- [(4- ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] -N- メチルカルバメート

質量分析値 (m/z) : 581 (M-2HCl+1) +

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.51~1.75 (2H, m), 1.94~2.06 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.41~3.53 (2H, m), 3.64~3.73 (1H, m), 3.73~3.82 (1H, m), 4.36 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.61~4.68

(1H, m), 5.18 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.22 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J=1.2, 8.5 Hz), 7.83 (1H, dd, J=1.8, 8.5 Hz), 7.93 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.48 (1H, s), 8.76 (1H, bs), 9.22 ~ 9.35 (3H, m), 9.51 (2H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 84 の化合物を得た。

#### 実施例 84

メチル N- [N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] -N-エトキシカルボニルグリシネート 二塩酸塩

原料化合物: メチル N- [N- [4- [(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N-エトキシカルボニルグリシネート

質量分析値 (m/z): 598 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.71~1.83 (2H, m), 1.98~2.09 (2H, m), 2.93~3.04 (2H, m), 3.10~3.21 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.35 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.54~4.62 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.23 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.63 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.91 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.46 (1H, s), 8.95~9.15 (2H, m), 9.26 (2H, s), 9.50 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 85 の化合物を得た。

#### 実施例 85

メチル N- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキ

シ] フェニル] -N- [(7-アミノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N-エトキシカルボニルグリシネート 二塩酸塩

原料化合物: メチル N- [N- [(7-アミノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] -N-エトキシカルボニルグリシネート 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ): 639 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.60~1.75 (2H, m), 1.95~2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.41~3.53 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.65~3.72 (1H, m), 3.75~3.82 (1H, m), 4.17 (2H, s), 4.35 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.60~4.67 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.96 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.91 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.47 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.26~9.35 (3H, m), 9.52 (2H, s)

実施例30と同様にして以下の実施例86の化合物を得た。

#### 実施例86

N- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N-エトキシカルボニルグリシン 二塩酸塩

原料化合物: メチル N- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N-エトキシカルボニルグリシネート 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ): 625 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.61~1.73 (2H, m), 1.95~2



. 05 (2H, m), 2. 27 (3H, s), 3. 41~3. 53 (2H, m),  
3. 62~3. 72 (1H, m), 3. 72~3. 82 (1H, m), 4. 01 (2H, s), 4. 34 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4. 59~4. 68 (1H, m), 5. 19 (2H, s), 6. 96 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7. 23 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7. 64 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 82 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 92 (1H, s), 8. 03 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8. 11 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8. 46 (1H, s), 8. 74 (1H, s), 9. 20~9. 40 (3H, m), 9. 48 (2H, s), 13. 01 (1H, bs)

実施例 32 と同様にして実施例 87 の化合物を得た。

#### 実施例 87

エチル N- [N- [ (7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [ (4-ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] グリシネート 二塩酸塩

原料化合物 : エチル N- [N- [4- [ (1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [ (7-シアノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N-t-ブトキシカルボニルグリシネート

質量分析値 ( $m/z$ ) : 540 ( $M-2\text{HCl}+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)  $\delta$  : 1. 21 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1. 70~1. 81 (2H, m), 1. 95~2. 06 (2H, m), 2. 93~3. 05 (2H, m), 3. 07~3. 19 (2H, m), 3. 83 (2H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 4. 14 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4. 49~4. 57 (1H, m), 4. 94 (2H, s), 6. 88 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 28 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7. 65 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 80 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7. 88 (1H, s), 7. 98 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8. 03~8. 13 (2H, m), 8. 42 (1H, s), 8. 90~9. 12 (2H, m), 9. 25 (2H, s), 9. 48 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 88 の化合物を得た。

#### 実施例 88

エチル N- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシネート 二塩酸塩

原料化合物 : エチル N- [N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] グリシネート 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 581 ( $M - 2HCl + 1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.21 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.60~1.73 (2H, m), 1.92~2.02 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.42~3.55 (2H, m), 3.63~3.70 (1H, m), 3.70~3.80 (1H, m), 3.83 (2H, d,  $J=6.1$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.56~4.62 (1H, m), 4.94 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.04~8.10 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.20~9.31 (3H, m), 9.48 (2H, s)

実施例 29 と同様にして実施例 89 の化合物を得た。

#### 実施例 89

N- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン 二塩酸塩

原料化合物 : エチル N- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシネート 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 553 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.60~1.71 (2H, m), 1.90~2.02 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.40~3.55 (2H, m), 3.61~3.81 (4H, m), 4.56~4.62 (1H, m), 4.94 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.81~7.93 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.42 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.30~9.50 (4H, m), 12.8 (bs)。

#### 実施例 90

エチル N-[N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]スルファモイル]グリシネート 二塩酸塩 384 mg に 10℃で飽和させたアンモニアのエタノール溶液 30 ml を加え 5℃で 5日間攪拌した。反応液を留去し、得られた残渣をエタノール 5 ml とメタノール 10 ml に溶解しエチルアセトイミデート塩酸塩 1007 mg とトリエチルアミン 956 mg を加え室温で 1日間攪拌した。反応液を留去後、得られた残渣をメタノール:水 (1:99) を溶出溶媒とする ODS (YMC-GEL ODS-A 120-230/70) カラムクロマトグラフィーにて精製した。1N塩酸を少量加えた後凍結乾燥し、N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシナミド 二塩酸塩 260 mg を得た。

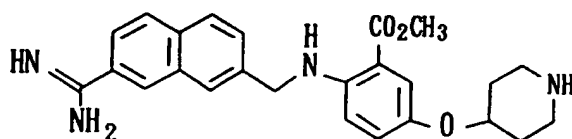
質量分析値 ( $m/z$ ) : 552 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.60~1.73 (2H, m), 1.91~2.02 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.42~3.51 (2H, m), 3.60~3.79 (4H, m), 4.57~4.62 (1H, m), 4.95 (2H, s), 6.87 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.22 (1H, s), 7.29 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)

), 7.40 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.76 ~ 7.82 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.43 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.15 ~ 9.25 (3H, m), 9.47 (2H, s)

実施例 32 と同様にして実施例 91 の化合物を得た。

#### 実施例 91



メチル N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-5-[(4-ピペリジル)オキシ]アントラニレート 二塩酸塩

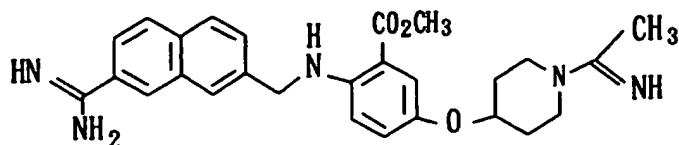
原料化合物: メチル 5-[(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]-N-[(7-シアノ-2-ナフチル)メチル]アントラニレート

質量分析値 ( $m/z$ ): 433 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$ : 1.71 ~ 1.82 (2H, m), 1.95 ~ 2.06 (2H, m), 2.93 ~ 3.05 (2H, m), 3.12 ~ 3.22 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.36 ~ 4.42 (1H, m), 4.69 (2H, s), 6.68 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=9.1, 3.1$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.90 (1H, s), 7.98 (1H, bs), 8.06 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.45 (1H, s), 8.80 ~ 9.03 (2H, m), 9.22 (2H, s), 9.47 (2H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 92 の化合物を得た。

## 実施例 9 2



メチル N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-5-[(1-アセ  
トイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]アントラニレート 二塩酸塩

原料化合物：メチル N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-5-  
(4-ピペリジルオキシ)アントラニレート 二塩酸塩

質量分析値 (m/z) : 474 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ : 1.61~  
1.76 (2H, m), 1.90~2.01 (2H, m), 2.28 (3H, s),  
3.45~3.80 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.42~4.  
49 (1H, m), 4.70 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=9.1 Hz),  
7.10 (1H, dd, J=9.1, 3.0 Hz), 7.43 (1H, d,  
J=3.1 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.82 (1H,  
d, J=8.5 Hz), 7.97 (1H, s), 8.0 (1H, bs), 8.  
06 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5 Hz),  
8.47 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.25~9.35 (3H, m),  
9.50 (2H, m)。

## 実施例 9 3

エチル [N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-  
ピペリジル)オキシ]フェニル]スルファモイル]アセテート 二塩酸塩 49  
0mgをエタノール1mlに溶解し、これに、10℃で飽和させたアンモニアの  
エタノール溶液5mlを加え、0℃で2日間攪拌した。この反応液を留去し、売  
られた残渣を水を溶出溶媒とするODS (YMC-GEL ODS-A120-  
230/70) カラムクロマトグラフィーにて精製し、[N-[(7-アミジノ

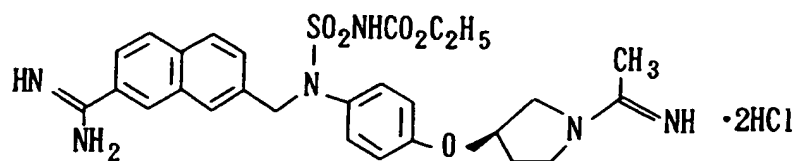
－2－ナフチル) メチル]－N－[4－(4－ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] アセトアミドを318mg得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 496 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.50～1.98 (2H, m), 1.86～1.94 (2H, m), 2.68～2.73 (2H, s), 2.96～3.06 (2H, m), 4.08 (2H, s), 4.38～4.42 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J=6.7$  Hz), 7.88 (2H, s), 8.00 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.42 (1H, s)

実施例23と同様にして以下の実施例94の化合物を得た。

#### 実施例94



エチル N-[N-[4-[[[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル] オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] カルバメート 二塩酸塩

原料化合物 : エチル N-[N-[4-[[[(3S)-1-*t*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] フェニル] -N-[(7-シアノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] カルバメート

質量分析値 ( $m/z$ ) : 553 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.07～2.30 (5H, m), 3.33～3.95 (4H, m), 4.23 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.05～5.

2.2 (2H, m), 6.90~6.99 (2H, m), 7.23~7.32 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.92 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.40~8.52 (2H, m), 9.15~9.30 (3H, m), 9.48 (2H, s), 1.54 (1H, s)

実施例 32 と同様にして以下の実施例 95~97 の化合物を得た。

#### 実施例 95

エチル 2- [N- [(7-アミノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] プロピオネート 二塩酸塩

原料化合物 : エチル 2- [N- [4- [(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シア) -2-ナフチル) メチル] スルファモイル] プロピオネート

質量分析値 (m/z) : 539 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) δ : 1.29 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50~1.55 (5H, m), 1.84~1.96 (2H, m), 2.69~2.73 (2H, m), 2.99~3.02 (2H, m), 4.25~4.29 (2H, m), 4.39~4.42 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=19.3 Hz), 5.11 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.91 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.32 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.44 (1H, s)

#### 実施例 96

エチル 2- [N- [(7-アミノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] ヴァレート 二塩酸塩

原料化合物：エチル 2- [N- [4- [(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-  
ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル]  
スルファモイル ヴァレート

質量分析値 ( $m/z$ ) : 567 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 0.89 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.25 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.30~1.36 (2H, m), 1.51~1.55 (2H, m), 1.81~2.02 (4H, m), 2.68~2.72 (2H, m), 2.97~3.00 (2H, m), 4.24~4.29 (3H, m), 4.40~4.43 (1H, m), 5.00 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=6.7$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=6.7$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.41 (1H, s)

#### 実施例 97

エチル 2- [N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] ブチレート 二塩酸塩

原料化合物：エチル 2- [N- [4- [(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-  
ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-シアノ-2-ナフチル) メチル]  
スルファモイル] ブチレート

質量分析値 ( $m/z$ ) : 553 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 0.94 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.26 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.49~1.51 (2H, m), 1.88~1.90 (2H, m), 1.98~2.05 (2H, m), 2.50~2.69 (2H, m), 2.96~2.99 (2H, m), 4.22~4.29 (3H, m), 4.38~4.40 (1H, m), 4.98 (1H, d,  $J=15.3$  Hz), 5.06 (1H, d,  $J=15.3$  Hz)



3 Hz), 6.87 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.86 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.41 (1H, s)

実施例 12 と同様にして以下の実施例 98～107 の化合物を得た。

#### 実施例 98

エチル 2- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] プロピオネート 二塩酸塩

原料化合物: エチル 2- [N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -N- [4- [(4-ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] プロピオネート 二塩酸塩

質量分析値 (m/z): 580 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) δ: 1.27 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.53 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.61~1.76 (2H, m), 1.92~2.06 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.42~3.52 (2H, m), 3.62~3.80 (2H, m), 4.25 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.41 (1H, q, J=6.7 Hz), 4.63~4.64 (1H, m), 4.99 (1H, d, J=15.3 Hz), 5.10 (1H, d, J=15.3 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.84~7.88 (3H, m), 8.02 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.50 (1H, s), 9.37 (6H, br)

#### 実施例 99

エチル 2- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ブチレート 二塩酸塩

原料化合物：エチル 2- [N- [ (7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -  
N- [4- [ (4-ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] ブチレート  
二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 594 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 0.95 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.26 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.50~1.66 (2H, br), 1.99~2.08 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.40~3.51 (2H, br), 3.71~3.79 (2H, br), 4.24~4.30 (3H, m), 4.63~4.64 (1H, m), 5.03 (1H, d,  $J=15.3$  Hz), 5.05 (1H, d,  $J=15.3$  Hz), 6.93 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 7.85~7.87 (2H, m), 8.02 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.51 (1H, s), 9.43 (6H, br)

#### 実施例100

エチル 2- [N- [4- [ (1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [ (7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ヴアレート 二塩酸塩

原料化合物：エチル 2- [N- [ (7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -  
N- [4- [ (4-ピペリジル) オキシ] フェニル] スルファモイル] ヴアレート  
二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 608 ( $M-2HCl+1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 0.89 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.25 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.30~1.36 (2H, m), 1.67 (2H, br), 1.88~2.00 (4H, m), 2.28 (3H, s), 3.49 (2H, br), 3.75 (2H, br), 4.24~4.28 (3H, m), 4.60~4.68 (1H, m), 5.01 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=15.9$  Hz)

H z), 6.94 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.87 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.49 (1H, s), 9.39 (6H, br)

#### 実施例 101

[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]アセトアミド 二塩酸塩

原料化合物: [N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(4-ピペリジル)オキシ]フェニル]スルファモイル]アセトアミド

質量分析値 (m/z): 537 (M-2HCl+1)<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) δ: 1.60~1.72 (2H, m), 1.94~2.02 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.42~3.51 (2H, m), 3.64~3.78 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.58~4.64 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.38 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.84 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.44 (1H, s), 8.84~9.14 (5H, br)

実施例 30と同様にして以下の実施例 102の化合物を得た。

#### 実施例 102

2-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]プロピオン酸 二塩酸塩

原料化合物: エチル 2-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]

ァモイル] プロピオネート 二塩酸塩

質量分析値 ( $m/z$ ) : 552 ( $M - 2HCl + 1$ )<sup>+</sup>

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)  $\delta$  : 1.50 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.57~1.71 (2H, m), 1.91~2.04 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.40~3.54 (2H, m), 3.64~3.82 (2H, m), 4.25~4.29 (1H, m), 4.58~4.62 (1H, m), 4.97 (1H, d,  $J=15.3$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J=15.3$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.88 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.47 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.31~9.33 (3H, br), 9.51 (2H, s)

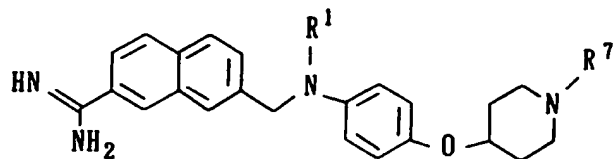
以下、表2~11に、前記実施例1~79及び82~90, 93及び95~102により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

表 2



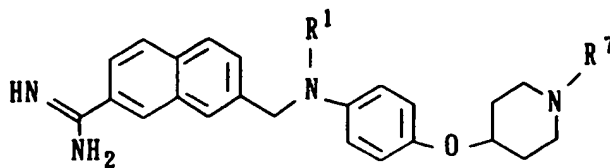
実施例 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	塩
1		H	2 HCl
2		H	2 HCl
3		H	2 HCl
4		H	2 HCl
5		H	2 HCl
6		H	2 HCl
7		H	2 HCl
8		H	2 HCl
9		H	2 HCl
10		H	2 HCl

表 3



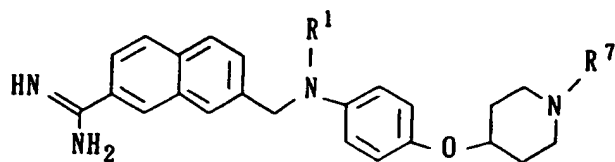
実施例 番 号	$\text{R}^1$	$\text{R}^7$	塩
1 1		H	2 H C l
1 2			2 H C l
1 3			3 H C l
1 4			2 H C l
1 5			2 H C l
1 6			2 H C l
1 7			2 H C l
1 8			2 H C l
1 9			2 H C l
2 0			2 H C l

表 4



実施例 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	塩
2 1			2 H C ℓ
2 2			3 H C ℓ
2 3			2 H C ℓ
2 4			2 H C ℓ
2 5			2 H C ℓ
2 6			2 H C ℓ
2 7			2 H C ℓ
2 8			2 H C ℓ
2 9			2 H C ℓ
3 0			2 H C ℓ
3 1	H		2 H C ℓ

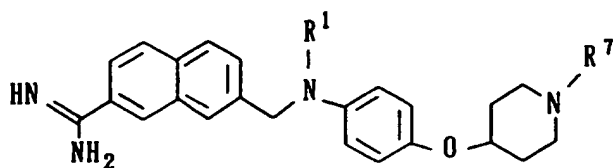
表 5



実施例 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	塩
3 2		H	2 H C l
3 3			2 H C l
3 4		H	2 H C l
3 5			2 H C l
3 6		H	3 H C l
3 7			3 H C l
3 8		H	3 H C l
3 9			3 H C l
4 0		H	2 H C l
4 1			2 H C l

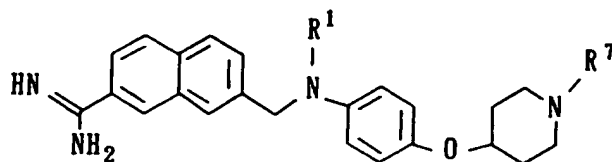


表 6



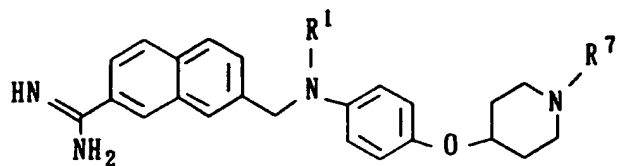
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	塩
4 2		H	2 H C ℓ
4 3			2 H C ℓ
4 4		H	2 H C ℓ
4 5			2 H C ℓ
4 6		H	2 H C ℓ
4 7			2 H C ℓ
4 8		H	3 H C ℓ
4 9			3 H C ℓ
5 0		H	2 H C ℓ
5 1			2 H C ℓ

表 7



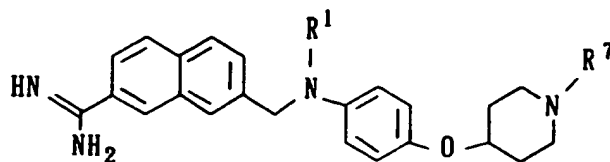
実施例 番 号	$\text{R}^1$	$\text{R}^7$	塩
5 2		H	2 H C l
5 3			2 H C l
5 4	$\text{O}_2\text{S}-\text{CH}_3$		2 H C l
5 5			2 H C l
5 6			2 H C l
5 7		H	2 H C l
5 8			2 H C l
5 9	$\text{O}_2\text{S}-\text{CF}_3$	H	2 H C l
6 0	$\text{O}_2\text{S}-\text{CF}_3$		2 H C l
6 1		H	2 H C l

表 8



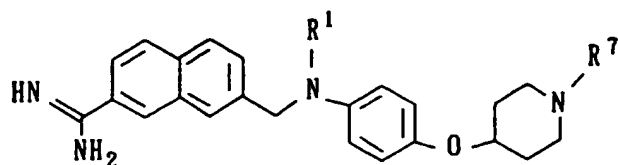
实施例 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	塩
6 2			2 H C l
6 3			2 H C l
6 4		H	2 H C l
6 5			2 H C l
6 6			2 H C l
6 7			2 H C l
6 8			2 H C l
6 9			2 H C l
7 0		H	2 H C l
7 1			2 H C l

表 9



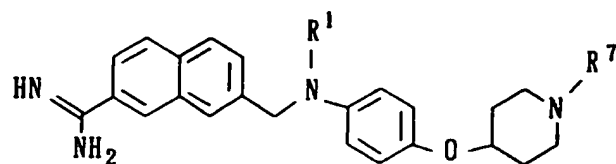
実施例 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	塩
7 2		H	2 H C l
7 3			2 H C l
7 4			2 H C l
7 5			2 H C l
7 6		H	3 H C l
7 7			3 H C l
7 8		H	2 H C l
7 9			2 H C l
8 2		H	2 H C l
8 3			2 H C l

表 10



実施例 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	塩
84	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{O}_2\text{S}-\text{N}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\   \end{array}$	H	2 HCl
85	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{O}_2\text{S}-\text{N}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\   \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{=NH} \end{array}$	2 HCl
86	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{O}_2\text{S}-\text{N}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\   \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{=NH} \end{array}$	2 HCl
87	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{O}_2\text{S}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\   \end{array}$	H	2 HCl
88	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{O}_2\text{S}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\   \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{=NH} \end{array}$	2 HCl
89	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{O}_2\text{S}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \\   \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{=NH} \end{array}$	2 HCl
90	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{O}_2\text{S}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CO NH}_2 \\   \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{=NH} \end{array}$	2 HCl
93	$\begin{array}{c} \text{O}_2\text{S}-\text{CH}_2-\text{CONH}_2 \\   \end{array}$	H	—
95	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O}_2\text{S}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\   \end{array}$	H	2 HCl
96	$\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{O}_2\text{S}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\   \end{array}$	H	2 HCl

表 11



実施例 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	塩
9 7		H	2 H C ℓ
9 8			2 H C ℓ
9 9			2 H C ℓ
1 0 0			2 H C ℓ
1 0 1			2 H C ℓ
1 0 2			2 H C ℓ

以下に掲記する(1A)～(53A)の化合物は、前記実施例や製造法に記載の方法とほぼ同様にして、或はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用することにより容易に製造することが可能である。(1A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-2-チオフエン スルホンアミド 二塩酸塩

(2A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド 二塩酸塩

(3A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]メチルスルホニルメタンスルホンアミド 二塩酸塩

(4A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(6-アミジノ-2-ナフチル)メチル]オキサミド 二塩酸塩

(5A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(5-アミジノ-2-ナフチル)メチル]オキサミド 二塩酸塩。

(6A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(8-アミジノ-2-ナフチル)メチル]オキサミド 二塩酸塩

(7A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]オキサミド 二塩酸塩

(8A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-2-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]オキサミド 二塩酸塩

(9A) N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(1-イミノプロピル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]オキサミド 二塩酸塩

(10A) N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]オキサミド 二塩酸塩。

(11A) N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]オキサメート 二塩酸塩

(12A) 1-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-1-[4-[(3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-エチルウレア 二塩酸塩

(13A) N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]エトキシカルボニルアニリン 二塩酸塩

(14A) N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]アセトアミド 二塩酸塩

(15A) N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N-[4-[(3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]エタンスルホンアミド 二塩酸塩。

(16A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]オキサミド 二塩酸塩

(17A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]オキサメート 二塩酸塩

(18A) 1-[4-[(1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-1-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-3-エチルウレア 二塩酸塩

(19A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]エトキシカルボニルアニリン 二塩酸塩

(20A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]アセトアミド 二塩酸塩

(21A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]



] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] エタンスルホン  
アミド 二塩酸塩

(22A) N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ]  
フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -2-アミノエタ  
ンスルホンアミド 三塩酸塩

(23A) N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ]  
フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -2-ジメチルア  
ミノエタンスルホンアミド 三塩酸塩

(24A) N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ]  
フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -2-ヒドロキシ  
エタンスルホンアミド 二塩酸塩

(25A) N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ]  
フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] -2-メトキシエ  
タンスルホンアミド 二塩酸塩

(26A) [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ]  
] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル  
] プロピオニックアシッド 二塩酸塩

(27A) メチル N- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリ  
ジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] ス  
ルファモイル] グリシネート 二塩酸塩

(28A) N- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オ  
キシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモ  
イル] -N-メチルグリシン 二塩酸塩

(29A) メチル N- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリ  
ジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] ス  
ルファモイル] -N-メチルグリシネート 二塩酸塩

(30A) N- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オ  
キシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモ

イル] -N-メチルグリシナミド 二塩酸塩

(31A) N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N-エトキシカルボニルグリシナミド 二塩酸塩

(32A) メチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] カルバメート 二塩酸塩

(33A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-(7-アミジノ-2-ナフトイル) スルファモイル] アセテックアシッド 二塩酸塩

(34A) エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-(7-アミジノ-2-ナフトイル) スルファモイル] カルバメート 二塩酸塩

(35A) N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ウレア

(36A) N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N'-メチルウレア

(37A) N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] メタンスルホンアミド

(38A) N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N'-メチルチオウレア

(39A) N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N'-アセチル-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファミド

(40A) 2- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ブチリックアシッド

(41A) 2- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ヴアレックアシッド

(42A) 2- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] イソヴァレックアシッド

(43A) 2- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -3-フェニルプロピオニックアシッド

(44A) [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] ジフルオロアセティックアシッド

(45A) 2- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] イソブチリックアシッド

(46A) 2- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -2-エチルブチリックアシッド

(47A) 1- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -1-シクロヘキサンカルボキリックアシッド

(48A) エチル 2- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] イソヴァレート

(49A) エチル 2- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリ

ジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -3-フェニルプロピオネート

(50A) エチル [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ジフルオロアセテート

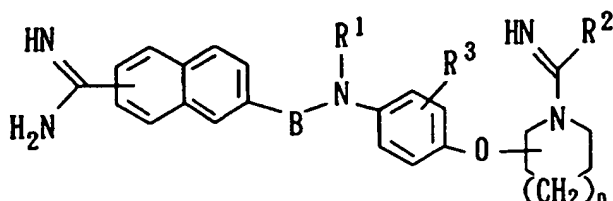
(51A) エチル [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] イソブチレート

(52A) エチル 2- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -2-エチルブチレート

(53A) エチル 1- [N- [4- [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -1-シクロヘキサンカルボキシレート

## 請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示されるアミノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

$R^1$  : 水素原子、又は式  $-A-W-R^4$  で示される基

$A$  : 式  $-\overset{\overset{X}{\parallel}}{C}-$  で示される基、式  $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$  で示される基又は式  $-\text{SO}_2-$  で示される基

$X$  : 酸素原子又は硫黄原子

$W$  : 単結合又は式  $-\text{NR}^5-$  で示される基

$R^4$  : 水酸基、低級アルコキシ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいヘテロアリール基、

但し  $W$  が式  $-\text{NR}^5-$  で示される基のとき、 $R^4$  は更に水素原子であってもよいが、水酸基若しくは低級アルコキシ基であることはない。

$R^5$  : 水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルカノイル基

$R^2$  : 低級アルキル基

$R^3$  : 水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基

## ル基

B : 低級アルキレン基又はカルボニル基

n : 0 又は 1)

2.  $R^4$  若しくは  $R^5$  における置換されていてもよい低級アルキル基、 $R^4$  における置換されていてもよいシクロアルキル基又は  $R^5$  における置換されていてもよい低級アルカノイル基が下記C群で示される基で置換されていてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基又は低級アルカノイル基であり、 $R^4$  における置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基が下記D群で示される基で置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基である請求の範囲1記載のアミジノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

C群 : ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、アリール基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、又はモノー若しくはジー低級アルキルアミノカルボニル基

D群 : ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、又はC群の基で置換されていてもよい低級アルキル基

3.  $R^4$  が水酸基 ; 低級アルコキシ基 ; ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基若しくはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基 ; ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基若しくはフェニル基で置換されていてもよいシクロアルキル基 ; ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニ

ル基若しくは低級アルコキシ基で置換されてもよいアリアル基；又は、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基若しくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいヘテロアリアル基であり（但し、 $W$ が式 $-NR^5-$ で示される基のとき、 $R^4$ は更に水素原子であってもよいが、水酸基若しくは低級アルコキシ基であることはない。）

$R^5$ が水素原子；カルバモイル基；カルボキシル基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルカノイル基；モノー若しくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基；又は、ハロゲン原子、カルバモイル基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基若しくはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基であり、かつ、

$R^3$ が水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基である請求の範囲2記載のアミジノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

4. 式 $-A-W-R^4$ で示される基が、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくはモノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基；低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基；ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基若しくはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキルスルホニル基；カルボキシル基若しくは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいモノー若しくはジー低級アルキルアミノカルボニル基；低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基；カルバモイル基、カルボキシル基若しくは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいモノー若しくはジー低級アルキルアミノスルホニル基；カルボキシル基若しくは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $N$ -低級アルキル- $N$ -低級アルコキシカルボニルアミノスルホニル基；カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子若しくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンゾイル基；アミノ基、ニトロ基、カルボキシル基若しくは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいベンゼンスルホニル基；ナフトイル基；モノ低級アルキルアミノチオカルボニル基；ピリジルカルボニル基；チエニルカルボニル基；アミノオキサリル基；又

はシクロアルキルカルボニル基の群から選ばれた基であり、かつ、 $R^3$  が水素原子又は低級アルコキシカルボニル基である請求の範囲 3 記載のアミノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

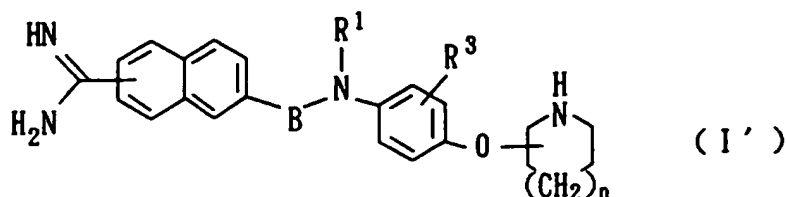
5. A が式  $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C}-\text{C}- \end{array}$  で示される基である請求の範囲 1～3 いずれか 1 項記載のアミノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

6. A が式  $-\text{SO}_2-$  で示される基である請求の範囲 1～3 いずれか 1 項記載のアミノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

7.  $\text{N}-[4-[(1\text{-アセトイミドイル}-4\text{-ピペリジル})\text{オキシ}]]$  フェニル  
 $-\text{N}-[(7\text{-アミノ}-2\text{-ナフチル})\text{メチル}]-\text{N}-\text{メチルスルファミド}$ 、エチル  $\text{N}-[\text{N}-4-[(1\text{-アセトイミドイル}-4\text{-ピペリジル})\text{オキシ}]]$  フェニル  $-\text{N}-[(7\text{-アミノ}-2\text{-ナフチル})\text{メチル}]$  スルファモイルカルバメート、4- $[\text{N}-4-[(1\text{-アセトイミドイル}-4\text{-ピペリジル})\text{オキシ}]]$  フェニル  $-\text{N}-[(7\text{-アミノ}-2\text{-ナフチル})\text{メチル}]$  スルファモイルベンゾイックアシッド、 $\text{N}-[4-[(1\text{-アセトイミドイル}-4\text{-ピペリジル})\text{オキシ}]]$  フェニル  $-\text{N}-[(7\text{-アミノ}-2\text{-ナフチル})\text{メチル}]$  スルファモイルアセティックアシッド、エチル  $\text{N}-[\text{N}-[4-[(1\text{-アセトイミドイル}-4\text{-ピペリジル})\text{オキシ}]]$  フェニル  $-\text{N}-[(7\text{-アミノ}-2\text{-ナフチル})\text{メチル}]$  スルファモイルグリシネート、 $\text{N}-[\text{N}-4-[(1\text{-アセトイミドイル}-4\text{-ピペリジル})\text{オキシ}]]$  フェニル  $-\text{N}-[(7\text{-アミノ}-2\text{-ナフチル})\text{メチル}]$  スルファモイル  $-\text{N}-\text{エトキシカルボニルグリシン}$  及び  $\text{N}-[\text{N}-4-[(1\text{-アセトイミドイル}-4\text{-ピペリジル})\text{オキシ}]]$  フェニル  $-\text{N}-[(7\text{-アミノ}-2\text{-ナフチル})\text{メチル}]$  スルファモイルグリシンの群から選ばれたアミノナフチル誘導体の又はその製薬学的に許容される塩

8. 下記一般式 (I) で示されるアミノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩。





(式中の記号は、以下の意味を示す。)

$R^1$  : 水素原子、又は式  $-A-W-R^4$  で示される基

$A$  : 式  $-\overset{\overset{X}{\parallel}}{C}-$  で示される基、式  $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$  で示される基又は式  $-SO_2-$  で示される基

$X$  : 酸素原子又は硫黄原子

$W$  : 単結合又は式  $-NR^5-$  で示される基

$R^4$  : 水酸基、低級アルコキシ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいヘテロアリール基、

但し、 $W$  が式  $-NR^5-$  で示される基のとき、 $R^4$  は更に水素原子であってもよいが水酸基若しくは低級アルコキシ基であることはない。

$R^5$  : 水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルカノイル基

$R^3$  : 水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基

$B$  : 低級アルキレン基又はカルボニル基

$n$  : 0 又は 1)

9. 請求の範囲 1～7 のいずれか 1 項記載のアミジノナフチル誘導体又はその製薬学的に許容される塩からなる医薬組成物。

10. 活性化血液凝固第 X 因子阻害剤である請求の範囲 9 記載の医薬組成物。
11. 血液凝固抑制剤である請求の範囲 10 記載の医薬組成物。
12. 血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防及び／又は治療剤である請求の範囲 10 項記載の医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02458

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1<sup>6</sup> C07D211/44, 401/12, 409/12, A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>6</sup> C07D211/00-98, 401/00-14, 409/00-14, A61K31/395-55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-208946, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), August 20, 1993 (20. 08. 93) & EP, 540051, A & CA, 2081836, A & CN, 1072677, A	1 - 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document not published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 15, 1996 (15. 02. 96)

Date of mailing of the international search report

March 5, 1996 (05. 03. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanes Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D211/44, 401/12, 409/12,  
A61K31/445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D211/00-98, 401/00-14, 409/00-14,  
A61K31/395-55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

OAS ON LINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-208946, A (第一製薬株式会社), 20. 8月. 1993 (20. 08. 93) & EP, 540051, A & OA, 2081836, A & ON, 1072677, A	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 02. 96

国際調査報告の発送日

05.03.96

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星 野 紹 英

40 8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3453